

**Über die Behandlung von Fischen mit cancerogenen
Stoffen, durchgeführt an Karpfen (*Cyprinus carpio* L.),
Regenbogenforellen (*Salmo irideus* W. Gibb.) und
Schleien (*Tinca tinca* L.)**

von

Dieter Rosenbauer

aus

Nürnberg

1968

**Über die Behandlung von Fischen mit cancerogenen
Stoffen, durchgeführt an Karpfen (*Cyprinus carpio* L.),
Regenbogenforellen (*Salmo irideus* W. Gibb.) und
Schleien (*Tinca tinca* L.)**

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt

von

Dieter Rosenbauer

aus

Nürnberg

Als Dissertation genehmigt von der
Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Tag der mündlichen Prüfung:	27. November 1968
Dekan:	Prof. Dr. H. Wegener
Erstberichterstatter:	Prof. Dr. W. Wunder
Zweitberichterstatter:	Prof. Dr. H. Remmert

Inhaltsverzeichnis

Seite

Über die Behandlung von Fischen mit cancerogenen Stoffen, durchgeführt an Karpfen (*Cyprinus carpio* L.), Regenbogenforellen (*Salmo irideus* W.Gibb.) und Schleien (*Tinca tinca* L.)

A	Einleitung	1
B	Material und Methode	7
C	Versuchsreihen	20
	I. Einpflanzung von Fremdkörpern in Karpfen	20
	1) in die Muskulatur	20
	2) in die Leibeshöhle	21
	II. Einpflanzung von Fremdkörpern in Regenbogenforellen, hauptsächlich in die Leibeshöhle	23
	1) Makroskopische Beobachtungen	23
	2) Mikroskopische Beobachtungen	26
	a) Fremdkörper aus PVC-1a weich	26
	b) Fremdkörper aus PVC-2a hart	29
	c) Fremdkörper aus Glas	30
	d) Fremdkörper aus Eisen	32
	III. Behandlung der Haut mit cancerogenen Chemikalien	34
	1) bei Schleien	34
	a) Bau der Normalhaut	34
	b) Versuchsverlauf	35
	2) bei Forellen	39
	a) Bau der Normalhaut	39
	b) Versuchsverlauf	40
D	Diskussion der Ergebnisse	44
E	Zusammenfassung	56
F	Literaturverzeichnis	58



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546302_0030

A Einleitung

Cancerogen nennt man ein Mittel, das in einem Gewebe Krebs zu erzeugen imstande ist. Es gibt eine Vielzahl von Möglichkeiten zur Karzinogenese oder Krebserzeugung.

Alle Mittel haben die Eigenschaft gemeinsam, daß sie offenbar die normalen Körperzellen in einer Weise umstimmen, die zu einer malignen Entartung führt.

VIRCHOW vertrat die Ansicht, daß Krebs durch einen lange andauernden Reiz entstehe. Tatsächlich kann durch bestimmte physikalische und chemische Reize beim Menschen eine Krebsbildung zustande kommen. Vorstufen stellen die sog. Inhalationskrankheiten dar, die auch als Pneumokinosen bezeichnet werden. Hierbei werden Fremdkörper in den Organismus eingebracht, und zwar in die Lunge. Erwähnt seien die Anthracosis, verursacht durch in die Lunge eingedrungene feinen Kohlenstaub, die Silicosis, durch Einatmen von Quarzstaub verursacht, die Siderosis, eine Schädigung durch Eisenstaub, und schließlich die Chalcicosis, ausgelöst durch eingeatmeten Kalkstaub. Diese Erscheinungen bedingen einen Teil der unheilvollen Krankheiten, denen ein beträchtlicher Teil der Mineure, Steinbrucharbeiter und Schleifer früher bei noch unzureichendem Staubschutz zum Opfer fielen.

Frühzeitig brachte man auch den Kaminruß mit dem Scrotalkrebs der Schornsteinfeger in Beziehung. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den Hautcarcinomen der Braunkohle- und Baumwollspinnereiarbeitern.

Weitere Geschwulstbildungen, die malignen Charakter annehmen können, sind der seit 1820 bekannte Arsenkrebs, der bei Schafwäschern, Kupferschmelzern, Zinngießern, Glashüttenarbeitern, Winzern und Arsenarbeitern an Gesicht, Händen und Füßen auftrat (BAUER 1963).

Neben solchen mechanischen Reizen durch eingedrungene Fremdkörper treten auch Geschwulstbildungen durch chemische Agentien auf, wie z. B. beim Blasenkrebs der Farbstofffabrikarbeiter. Hierfür konnten Verbindungen aus dem Teer verantwortlich gemacht werden. In die Probleme der Krebserzeugung durch anorganische und organische Stoffe versuchte man durch experimentelle Versuche an Kleinsäugetern weiter einzudringen.

Man kennt bis jetzt annähernd 700 (BAUER 1963) cancerogene Stoffe, die bei verschiedenen Tierarten Geschwulste auslösen, seitdem durch die japanischen Forscher YAMAGIVA und ISCHIKAWA die cancerogene Wirkung des Teers bekannt wurde. Sie erhielten durch Bepinselung der Haut am Kaninchenohr echten Hautkrebs.

Ebenso positiv waren die Versuche an Mäusen. Diese Forschungsrichtung brachte als wirksamste Cancerogene aus dem Teer die polycyclischen Kohlenwasserstoffe zur Kenntnis. Bekannt wurde besonders das 3,4-Benzpyren. Neben den Abkömmlingen des Anilins wurden verschiedene Azofarbstoffe im Tierversuch als krebserzeugend bekannt. Darunter z. B. das o-Aminoazotoluol im Scharlachrot, oder das Leberkrebs erzeugende 4-Dimethylaminoazobenzol (Buttergelb), um nur wenige Stoffe zu nennen.

Als Versuchstiere verwendete man in der Hauptsache Ratten und Mäuse, wie sie für medizinische Zwecke dauernd benötigt werden. Es handelt sich dabei um Laboratoriumstiere, die schon von vornherein eine Neigung zur Bildung sogenannter spontaner Tumore zeigen, die im histologischen Bild und auch in Beziehung zum Gesamtorganismus den Tumoren des Menschen verwandt sind. Diese spontan auftretenden Geschwulste können auf gesunde Ratten und Mäuse transplantiert werden, wobei sie wieder Krebs entstehen lassen.

Wenn in dieser Arbeit von Ratten und Mäusen gesprochen wird, handelt es sich stets - wenn nicht anders erwähnt - um

Labortiere. Bei ihnen ergeben Versuche mit cancerogenen Mitteln eine Erhöhung der Tumorrates, die deutlich über die Zahl der Spontangeschwülste angehoben ist.

Bei der Markierung von Fischen, wie sie heutzutage für fischereiwissenschaftliche Zwecke verwendet wird, zieht man durch die Rückenmuskulatur des zu kennzeichnenden Fisches einen Faden, an dem ein Kunststoffplättchen befestigt ist, das eine Nummerierung trägt. Der Faden wird festgeknüpft und heilt ein.

Man fand nun (SCHÄPERCLAUS 1954), daß bei Karpfenmarkierungen mit Perlonfadenmaterial nach 7 Monaten an der Stelle der Markierung hinter der Rückenflosse Geschwülste auftraten. Man führte sie auf eine Dauerreizung durch den beim Schwimmen scheuernden Perlonfaden zurück, dachte aber auch an eine auslösende Wirkung durch die Beschaffenheit des Materials. Die Wucherungen zeigten sich bei 3 bis 10 % der Fische, ein Stamm wies sogar bis zu 40 % auf! Die Geschwülste erreichten Haselnußgröße. Bemerkenswert ist, daß solche Fischmarkierungen schon jahrelang durchgeführt werden (KLUST und MANN 1952), ohne daß es dabei zu ähnlichen Erscheinungen kam. Bei Verwendung von Polyvinylchloridschlauch als Fadenmaterial zur Markierung beobachtete auch WUNDER (1958) das Auftreten von Geschwüren. Er benutzte verschiedenes Material. Nur bei der härteren Sorte trat Geschwulstbildung auf, und zwar in 5 % der Fälle. Es handelte sich hier um reine Markierungsgeschwülste, da der Fischbestand frei von Bauchwassersucht war, wobei es zu keiner Überlagerung durch eventuelle Bauchwassergeschwüre kommen konnte.

Es schien somit möglich, daß durch Kunststoff, in diesem Fall Perlonmaterial, Wucherungen hervorgerufen werden könnten. Bekannt ist die Auslösung von Sarkomen durch einheilende Fremdkörper aus Kunststoffen in der experimentellen Krebsforschung der Medizin. Hier wurden bereits 1936 durch den

amerikanischen Chirurgen und experimentell arbeitenden Krebsforscher TURNER Scheiben aus Bakelit in Ratten eingepflanzt. Es gelang ihm damit Fibrosarkome zu erzeugen.

Von einer anderen Seite stießen OPPENHEIMER, OPPENHEIMER und STOUT auf ein ähnliches Phänomen. Sie experimentierten mit der Erzeugung von hohem Blutdruck bei Ratten, wobei sie die Nieren der Versuchstiere mit Zellglasfolien umhüllten. Hierbei traten ebenfalls Wucherungen (Sarkome) auf. Sie testeten dann Zellglas subcutan, wobei sie Fibrosarkome erzielten. Diese Versuche wurden 1948 publiziert. Nun begann eine systematische Arbeit, in der die Zusammenhänge zwischen einheilenden Fremdkörpern einerseits und Geschwulsterzeugung andererseits näher untersucht wurden. Die weiteren Forschungen wurden in der Hauptsache getragen von den Untersuchungen des Ehepaars OPPENHEIMER, von STOUT, DRUCKREY, SCHMÄHL, NOTHDURFT und ZOLLINGER.

Neben der Fremdkörpereinpflanzung steht die stark angestiegene Zahl der Versuche mit cancerogenen Chemikalien, besonders aus dem Bereich der Kohlenstoffverbindungen im Teer und den aus ihm resultierenden Produkten. Letztes Ziel der Experimente ist in jedem Fall der Mensch. In der Epoche des enorm gestiegenden Verbrauchs an Erdöl unterliegt er unmittelbar den Einflüssen der daraus entstandenen Verbrennungsprodukte. In kleinsten Mengen, aber stetig und über Jahre hinweg, inhaliert er sie aus der durch Abgase verunreinigten Luft, z. T. nimmt er sie mit dem Wasser auf, in dem sie durch die Verbreitung beachtlicher Mengen von Detergentien fein verteilt sind. Oder sie gelangen durch den Genuß von im Freiland gezogenem Gemüse und mit der Aufnahme von geräucherten Speisen oder durch das Rauchen in den Körper. So kommt durch die Summierung kleinster Mengen ein doch mit Vorsicht zu behandelnder cancerogener Faktor zustande.

So wurden derartige Versuche fast ausschließlich mit Säugetieren angestellt, da sie dem Menschen phylogenetisch am nächsten stehen.

Man kennt aber auch Krebsbildung bei niederen Wirbeltieren und selbst bei Wirbellosen, z. B. bei Anneliden, Mollusken, Arthropoden. Bei Amphibien, Reptilien und Vögeln sind Tumorbildungen bekannt. Auch bei Fischen werden solche angegeben. Dabei handelt es sich zum größten Teil um zufällig aufgefundene Geschwulste.

Da cancerogene Mittel bei verschiedenen Tierarten völlig abweichende Wirkungen zeigen, und sogar innerhalb der Art je nach Auslese und Haltung grundlegende Unterschiede in der Reaktion auf Cancerogene festzustellen sind, müßte der Begriff "cancerogen" wesentlich mehr eingeschränkt und spezialisiert werden als es heute noch der Fall ist. Man ist noch nicht in der Lage, verallgemeinernd von Cancerogenen zu sprechen, denn was bei einer untersuchten Tierart Krebs erzeugt, kann bei einer anderen ergebnislos bleiben. Es bleibt nach wie vor aufwendigen Versuchen vorbehalten, um die einzelnen Wirkmechanismen der krebserzeugenden Mittel aufzuklären.

In diesem Sinn wurden die vorliegenden Untersuchungen als orientierende Experimente angesetzt, um die Frage zu prüfen: Wie verhält sich der Fischkörper gegenüber sogenannten cancerogenen Substanzen, die mit großer Sicherheit bei Kleinsäugetern zur Krebs führen?

Es sollte versucht werden, in der zur Verfügung stehenden Zeit und den gegebenen Mitteln einen Beitrag zu leisten zu dem Thema:

Die Behandlung von Fischen mit cancerogenen Stoffen; durchgeführt an Karpfen (*Cyprinus carpio* L.), Regenbogenforellen (*Salmo irideus* W.GIBB.) und Schleien (*Tinca tinca* L.).

An dieser Stelle möchte ich meinem verehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. Wilhelm Wunder, für die Überlassung
des Themas und seine stete Hilfsbereitschaft danken.

Auch dem Leiter des Zoologischen Instituts Erlangen,
Herrn Professor Dr. Hans-Jürgen Stammer, gebührt mein
Dank für die Überlassung des Arbeitsplatzes.

B Material und Methode

Es wurden Fremdkörper in Fische eingepflanzt. Als Versuchsfische dienten Karpfen (*Cyprinus carpio* L.) und Regenbogenforellen (*Salmo irideus* W.GIBB.).

In einer zweiten Serie wurden Versuche mit cancerogenen Chemikalien an Schleien und Regenbogenforellen durchgeführt.

I. Einpflanzung von Fremdkörpern

Bei den Karpfen handelte es sich um 2-sömmrige Fische, die mit Wirbelsäulenverkrümmung gerade im Institut vorhanden waren. Es waren Spiegelkarpfen aus einem Aischgründer Stamm. Ihre Länge betrug im Durchschnitt 20 cm (ohne Schwanzflosse), die Höhe 9,7 cm. Das Gewicht schwankte zwischen 285 und 400 g. Bei den Regenbogenforellen handelte es sich um Fische aus einer fränkischen Teichwirtschaft. Die Tiere wurden einem gesunden Bestand entnommen und nur nach Größe aussortiert. Ihre Länge betrug 17,5 cm (mit Schwanz), die Höhe 4,5 cm im Durchschnitt. Das Fischgewicht bewegte sich zwischen 50 und 90 g.

Die Karpfen wurden im Institut im Aquarium gehalten und dauernd kontrolliert. Schließlich konnten einige von ihnen in einen großen Abwaschteich ausgesetzt werden. Die Versuche im Aquarium und im Freilandbecken des Instituts dauerten vom 15. 3. 1961 bis 20. 7. 1961, also rund vier Monate. Nach dem 20. 7. 1961 wurden die Tiere in einen Weiher unter natürlichen Bedingungen gebracht. Dort gingen sie allerdings verloren.

Die Hauptuntersuchungen wurden an Regenbogenforellen durchgeführt. Sie wurden gleich am Teich in einem Fischhaus operiert und anschließend in einen Quellteich eingebracht, wo sie bis zum Ende der Versuchszeit blieben. Die Versuchsdauer

reichte bei den Forellen vom 6. 6. 1961 bis 10. 10. 1961, also über einen Zeitraum von mehr als vier Monaten. Bei einigen Tieren währte sie etwa sieben Monate, vom 18. 3. 1961 bis 10. 10. 1961. Diese Fische wurden vor dem Aussetzen in den Quellteich einige Monate im Aquarium beobachtet.

Die Anzahl der Versuchskarpfen betrug acht; bei den Regenbogenforellen konnten am Ende der Versuche 28 Tiere untersucht werden. Vor der Einpflanzung des Fremdkörpers wurde der Fisch aus dem Wasser genommen, gewogen, Länge und Höhe bestimmt. Sodann erhielt er eine Markierung. Wir verwendeten folgendes Verfahren, das sich bei Karpfen bereits gut bewährt hatte:

Ein mit einer eingravierten Nummer versehenes Kunststoffplättchen hängt in einer Schlinge eines Kunststofffadens. Dieser Faden wird mit Hilfe einer gebogenen Operationsnadel und einer geeigneten Zange durch die Rückenmuskulatur des Fisches hinter der Rückenflosse gezogen und mehrmals fest verknötet. Der Faden liegt straff an, während das Plättchen in der Schlinge pendeln kann. Die aufgestellte Rückenflosse schützt dann die Markierung (Abb. 1). So kann jeder Fisch wiedererkannt werden, auch wenn er lange Zeit in Weihern abwächst. Die Verlustrate ist bei dieser Markierungsart sehr gering.

Daran anschließend erfolgte gleich die Operation mit dem Einpflanzen des Fremdkörpers. Bei den Forellen war eine Betäubung nötig. Als Betäubungsmittel diente das wasserlösliche Urethan. In der Literatur sind verschiedene Verfahren beschrieben (WUNDER 1936). Dabei wird der Fisch in einer Präparierwanne mit Stoffstreifen fixiert und gleichzeitig vom Maul her durch die Kiemen wahlweise entweder 0,25%-ige Urethanlösung oder frisches Wasser geleitet, das durch eine Öffnung am Rande der Wanne ausfließt.

Dieses Verfahren war für die vorliegenden Anforderungen zu umständlich, da die Behandlung direkt am Teich in einem Fischhaus vorgenommen wurde. Die operierten Fische sollten gleich wieder unter günstige Bedingungen zurückgegeben und so ein langer, schwächender Transport vermieden werden. Es wurde deshalb ein einfacheres Verfahren vorgezogen, das überall anwendbar und für kurze Betäubungen günstig ist. Man löst fünf Gramm Urethan in zwei Liter Wasser. Diese 0,25%-ige Lösung wird in einen flachen Behälter - im vorliegenden Fall eine Fixierschale - gegeben. Die Wasserhöhe soll den Fisch gut bedecken. In dieses Bad wird die Forelle gebracht. Unter ständiger Beobachtung bleibt der Fisch so lange in der Lösung, bis die sonst immer das Gleichgewicht des Tieres korrigierenden Schläge der Schwanzflosse aufhören. Den bewegungslosen Fisch spült man mit klarem Wasser ab, um die restliche Urethanlösung von der Haut zu entfernen, die ein zu starkes Betäuben des Fisches und seine Schädigung zur Folge haben könnte. Für vier Fische wurden z. B. folgende Zeiten bis zu dem oben geschilderten Betäubungszustand ermittelt:

<u>Gewicht des Fisches</u>	<u>Dauer der Urethanbehandlung</u>
180 g	2 Minuten
170 g	2,5 "
155 g	3,5 "
150 g	2,5 "

Die Zeit bis zum Aufhören der Schwanzflossenschläge ist also individuell verschieden. Mit dem Gewicht scheint sie nicht unmittelbar in Zusammenhang zu stehen. Mit einem Verbrauch der Urethanlösung ist zu rechnen, da sie vom Körper aufgenommen wird. Man muß also im Verlauf der Behandlung neues Urethan zugeben oder frische Lösungen ansetzen. Nach dieser Behandlung hält die Narkose etwa 15 Minuten an. Das reicht aus, den Fisch zu messen und zu wiegen, sowie die Markierung und die Fremdkörpereinpflanzung vorzunehmen.

Die Fische vertrugen die Behandlung gut. Es traten dadurch keinerlei Schäden oder gar Verluste auf. Die Methode eignet sich jedoch nur für kurze Behandlungsdauer, namentlich, wenn - wie im vorliegenden Fall - der Fisch dabei aus dem Wasser herausgenommen wird und somit die Atmung auf ein Minimum reduziert ist. Darauf ist gerade bei der Forelle zu achten. Wesentlich unkritischer sind in dieser Hinsicht die Karpfen.

Die Fremdkörper wurden wegen ihrer Größe nur in die Leibeshöhle eingepflanzt. Stoffe, die als Scheiben zur Verwendung kamen, hatten eine kreisrunde, mit der Schere von Hand aus zugeschnittene Form, mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Stärke von 2 mm. Glaskugeln kamen in Gestalt der handelsüblichen Siedesteinchen zur Einpflanzung, Schlauch und Schnur wurden als etwa 10 mm lange und 5 mm dicke Bündel zur Einpflanzung herangezogen. Die implantierten Glassplitter stammten aus massiven Flaschenböden, waren äußerst scharfkantig und hatten ebenfalls eine Länge von 10 mm. Die Stärke lag im Mittel bei 5 mm. Die Hornsplitter hatten die gleiche Größenordnung.

Eine Tabelle führt die eingepflanzten Fremdkörper im einzelnen an:

Fremdkörper	Ort der Einpflanzung	Markierungsnummer
1. Holundermark	Leibeshöhle	1401
2. "	"	1402
3. Buchenholz	"	1403
4. "	"	1404
5. Eisen	"	1405
6. "	"	1406
7. Glasscheibe	"	1407
8. "	"	1408
9. Glaskugel	"	1409
10. "	"	1410
11. Glaswolle	"	1411
12. "	"	1412
13. Glassplitter	"	1413
14. "	"	1414
15. PVC 1a, weich	"	1415
16. PVC 1b, weich	"	1416
17. PVC 1c, weich	"	1417
18. PVC, 1d, weich	"	1418
19. PVC 2a, hart	"	1419
20. PVC 2b, hart	"	1420
21. PVC 2c, hart	"	1421
22. Silikonkautschuk	"	1422
23. Cellit	"	1423
24. Polyäthylen	"	1424
25. Hornsplitter	"	1425
26. PVC-Schlauch 0,4 x 0,95 mm	"	1426
27. Perlon	"	1427
28. Eisen	Muskulatur	156

Die Einbringung der Fremdkörper in die Leibeshöhle erfolgte durch einen senkrecht zur Körperachse geführten Schnitt auf der linken Seite des Fisches und zwar in der Gegend zwischen Bauch- und Afterflosse (Abb. 1). Er wurde so groß gewählt, daß der einzupflanzende Körper mit einer Pinzette bequem nach

vorne in die Leibeshöhle geschoben werden konnte. Die Wunde wurde mit einer einfachen Naht aus Catgut wieder geschlossen. Auf eine Sterilisierung der Operationsgeräte wurde keine Rücksicht genommen. Trotzdem ergaben sich keinerlei nachteilige Wirkungen bei irgend einem Fisch. Es war überhaupt erstaunlich, wie gut die Tiere die ganze Prozedur überstanden. Nach der Operation blieben die Fische so lange in einer Wanne, bei fließendem Wasser, stehen, bis sie sich von der Betäubung erholt hatten und sich wieder ganz normal im Wasser bewegten. Anschließend kamen sie in den Teich oder ins Aquarium. Am Ende der Versuchszeit wurden die Tiere wieder ins Institut geholt. Es konnten alle 18 Forellen abgefischt werden. Während der laufenden Versuche konnten am Teich einige wenige Stichproben über den Verlauf der Wundheilung vorgenommen werden. Schließlich wurden die Fische gemessen und gewogen. Von jedem Tier wurden photographische Aufnahmen angefertigt, dann wurde aufgeschnitten und nach dem Fremdkörper gesucht. Das Gewebe um diesen wurde herauspräpariert und in 10%-igem Formol fixiert.

Neben der Einpflanzung der Fremdkörper in Forellen am Teich wurden vorher Einarbeitungsversuche im Aquarium des Instituts gemacht. Hier wurde die geeignetste Art der Markierungs- und Operationstechnik getestet. Leider war die Haltung von mehreren Forellen in den zur Verfügung stehenden Zementbecken für längere Zeit nicht durchführbar, da sich die Tiere gegenseitig beschädigten und in kurzer Zeit eingingen. Es konnten jedoch einige Tiere unter Beobachtung im Aquarium gehalten werden, was von großem Nutzen war. Sie wurden dann mit in den Teich ausgesetzt.

Orientierende Versuche wurden daneben an Karpfen durchgeführt. Es wurden in je zwei Tiere Holundermarkscheiben in die Leibeshöhle eingepflanzt. Die Größe der Fische war ausreichend, daß in die Muskulatur - ebenfalls bei je zwei

Fischen - implantiert werden konnte. In Leibeshöhle und Muskulatur wurden je zwei Tieren runde Eisenscheiben eingebracht. Für die Einpflanzung in die Muskulatur wurde die linke Nackengegend gewählt. Die Stelle der Leibeshöhlen-einpflanzung war die gleiche wie bei den Forellen. (Abb. 2)

Die Operationstechnik erwies sich bei den Karpfen als einfacher gegenüber den Forellen. Eine Narkotisierung der Karpfen konnte unterbleiben. Sie vertrugen die Behandlung ohne Betäubung besser und schwammen gleich danach wieder normal im Wasser, ohne ein Zeichen von Schwächung erkennen zu lassen. Es zeigte sich hier die Beobachtung bestätigt, daß der Karpfen ziemlich ruhig liegen bleibt, wenn man ihm das Auge zudeckt.

II. Bepinselung der Haut

Für die Behandlung mit cancerogenen Chemikalien sollten ebenfalls Regenbogenforellen benützt werden. Zuvor lief eine Reihe von Versuchen mit Schleien. Wegen der regelmäßigen Applikation in kurzen Zeitabständen mußten alle Fische in Aquarien gehältert werden. Um sie möglichst widerstandsfähig zu halten und um plötzliche Ausfälle, die monatelange Arbeit zunichte machen könnten, zu vermeiden, wurde der Pflege der Fische große Bedeutung beigemessen.

Die Hälterung der Schleien war einfach, da sie sich lange Zeit in Aquarien ohne besondere Einrichtungen halten ließen. Die etwa 500 l fassenden Aquarien wurden soweit wie möglich von Verunreinigung freigehalten, auf Bodengrund usw. verzichtet. Das über Aktivkohle gefilterte Leitungswasser wurde regelmäßig gewechselt und durch Ausströmer belüftet. Die Fütterung wurde mit einem Trockenfuttermittel für Forellen durchgeführt, dem in unregelmäßigen Abständen lebende Tubifex zugesetzt waren. Die Fische stammten aus dem Material der DLG-Ausstellung in München 1962.

Die Regenbogenforellen wurden bei schwach durchströmendem, ebenfalls über Aktivkohle gefiltertem Leitungswasser bei einer Durchschnittstemperatur von 15° C in 250 l Becken gehältert. Bei einer Länge von 1 m (Höhe und Breite je 0,5 m) fanden 5 Forellen in einzelnen "Boxen" Platz. Die Wände der Boxen bestanden aus Holzrahmen, die mit punktverschweißtem Maschendraht bespannt waren (Maschenweite 1 x 1 cm). Durch Festklemmen zwischen den Aquarienscheiben konnten sie beliebig eingesetzt werden. Das Wasser konnte gut durch die Trennwände strömen, das Gitter war leicht durch Überbürsten zu reinigen und stellte bei den angegebenen Dimensionen keine Verletzungsgefahr für die Fische dar. Die Durchlüftung geschah durch eine Düse, bei der das einströmende Wasser Luft aus einem Standrohr mitreißt und mit dem Wasserstrahl im Becken verteilt. So war es möglich, eine größere Anzahl von Forellen mit geringem Aufwand unterzubringen. Erleichtert wurde die Hälterung noch dadurch, daß die Tiere aus einem fortschrittlichen Betrieb stammten, der ganz auf Kunstfutter umgestellt hatte. So gingen die Forellen von Anfang an auf das angebotene Trockenfutter. Obwohl sie nur unregelmäßig gefüttert wurden, wuchsen sie von 17 cm in einem Jahr auf die durchschnittliche Länge von 21,2 cm und verdoppelten dabei ihr Gewicht von 53 g auf 118 g. Gleichzeitig hielten sie die Behandlung mit ätzenden Stoffen aus, die oft Wunden bis in die Muskulatur über Wochen offen hielten. Die Fische standen so gut, daß es dabei nicht zu Verpilzungen kam. Außer dem Trockenfutter wurden den Forellen keine weiteren Nährstoffe irgendwelcher Art gegeben.

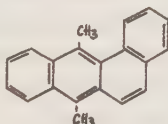
Als Cancerogene wurden zwei Substanzen ausgesucht, die bei Ratten und Mäusen sowie anderen Kleinsäugetern mit Sicherheit innerhalb kurzer Zeit Carcinome auslösen:

- 1) 3,4-Benzpyren. Es ist ein polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoff folgender Formel:



Es kommt im Steinkohlenteer vor und tritt bei unvollständiger Verbrennung vieler organischer Stoffe auf. Es bildet hellgelbe Kristalle, die sich in Wasser nicht, aber in Alkohol, Benzol, Aether, Aceton und Ölen leicht lösen.

- 2) Von den Benzanthracenen wurde das besonders stark cancerogen wirksame 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen ausgewählt. Es hat die Formel:



Die schwachgrünen Blättchen lösen sich in Wasser nicht, jedoch zunehmend in Alkohol, Aceton und Benzol.

Die beiden Stoffe kamen in Aceton gelöst zur Anwendung, da Aceton rasch verdunstet und das Cancerogen auf der Haut zurückläßt. Dieser filmartige Belag bleibt zwei bis drei Stunden sichtbar, auch wenn er in Wasser zurückgegeben wird. Nach GRAFFI und BIELKA (1959) verteilt sich in der Haut von Maus und Kaninchen, Ratte, Goldhamster usw. nach einmaliger Tropfung der cancerogene Kohlenwasserstoff - angeführt sind auch 3,4-Benzpyren und 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen - in wenigen Minuten in sämtliche Schichten der Haut, einschließlich des subcutanen Bindegewebes! Vermittelnd wirken dabei für die wasserunlöslichen Stoffe die Gewebslipide.

Es kann also damit gerechnet werden, daß auch in der Haut des Fisches eine vollständige Durchdringung mit Cancerogen nach jeder Anwendung eintrat.

Als Methode wurde die Aufpinselung von Lösungen jeweils auf die gleiche Stelle gewählt, da sie schonend und genau kontrollierbar ist. Auf die Möglichkeit einer durchgehenden Beobachtung der Gewebereaktionen wurde besonders Wert gelegt.

Als Ort der Applikation wurde bei diesen Untersuchungen die Haut der linken Körperseite herangezogen. Eine geeignete Reaktionsfreudigkeit kann im Hautgewebe als gegeben betrachtet werden. So sind Geschwülste der subcutanen Schichten bekannt: Subcutane Fibrome bei *Salmo lacustris* (EBERTH 1878), subcutane Chondrome bei *Elops saurus* (SURBECK 1921), subcutane Lipome bei *Pleuronectes platessa* (BERGMANN 1921), subcutane Sarkome bei *Carassius auratus* (SCHAMBERG und LUCKÉ 1922), Melanofibrom bei *Cyprinus carpio* (WUNDER 1962). In ähnlichem Sinn äußert sich Schlumberger (1958): "Obwohl man in fast allen Organen des Fischkörpers Tumore gefunden hat, sind doch die der Haut und des Unterzellhautgewebes am häufigsten beschrieben."

Während der Bepinselung wurde der Fisch in einem nassen Schaumstoffschwamm gehalten, welcher der Länge nach gespalten war, so daß man ihn wie ein Buch aufklappen konnte. (Abb. 3) Der Deckel trug eine quadratische Öffnung von etwa 2 x 2 cm, durch welche der Fisch behandelt wurde, der zwischen die beiden Deckel zu liegen kam. So waren die Schleien und Forellen nicht nur leicht zu halten, sondern sie blieben auch während der Behandlungszeit feucht. Zudem erschien immer nur die Applikationsstelle in der Öffnung, wenn der Fisch eingelegt war. Durch einfaches Öffnen über dem Aquarium wurde der Fisch wieder ins Wasser zurückbefördert. Neben dem Cancerogen selbst wurde anfangs auch als Cocancerogen Crotonöl verwendet, dem eine verstärkende Wirkung bei der Carcinomgenese zugeschrieben wird. Es bewirkt neben Nekrosen in der Haut der Mäuse zugleich eine Erhöhung der Zellteilungen. Die Teilungsstadien werden dann

möglicherweise von dem verwendeten Cancerogen so beeinflusst, daß sie eine maligne Proliferation auslösen. Es genügt dabei bei der Maus eine einmalige Aufbringung von 3,4-Benzopyren oder auch 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen (GRAFFI und BIELKA 1959). Crotonöl wurde später aus dem Versuch herausgenommen, da durch die schädigende Wirkung des Acetons selbst ein Dauerreiz gegeben war und sich keine besondere Beschleunigung durch das Cocancerogen wahrnehmen ließ.

Die Bepinselung erfolgte zweimal in der Woche. Nur wenn die Wunden durch die Acetoneinwirkung zu tief in die Muskulatur reichten, wurden Pausen eingelegt.

Zuerst wurde die Haut durch vorsichtiges Betupfen mit Filtrierpapier getrocknet. Jedesmal folgte dann die Pinse- lung mit dem in Aceton gelösten Cancerogen oder dem Cocan- cerogen. Innerhalb von 30 Sekunden ließ sich die Lösung durch Pinselstriche auftragen, wobei auf möglichst gleich- mäßige Verteilung besonders geachtet wurde. Die verwendeten Aquarellpinsel waren so zugeschnitten, daß sie nach einma- ligem Abstreifen an der Wand des Vorratsgefäßes 0,1 ml der Lösung aufnahmen. Es folgte nun eine Trockenzeit von weite- ren 30 Sekunden, in denen das Lösungsmittel vollends ver- dampfte. Die Stelle der Applikation zeigte danach einen dün- nen Film von wasserunlöslichem 3,4-Benzopyren bzw. 9,10- Dimethyl-1,2-benzanthracen, der noch nach zwei bis drei Stunden erkennbar war. Auf eine Färbung der Wundstelle durch Zusatz von Farbstoff (Sudanrot) wurde verzichtet, da die be- handelte Stelle sich durch Verfärbung und Gewebeerstörung stets deutlich von der übrigen Körperhaut abhob.

Insgesamt wurden 32 Schleien für das Experiment ausgesucht. Davon erhielten je 13 Fische die cancerogenen Chemikalien und Crotonöl, sechs dienten als Kontrolle. Sie wurden nur mit Aceton (Lösungsmittel) und Crotonöl (Cocancerogen) be- pinselt.

Im Laufe der 12-monatigen Versuchsdauer wurde 13-mal Crotonöl und 35-mal Cancerogen (pro Testreihe) appliziert, was einer Gesamtdosis von 32,3 mg pro Fisch entspricht.

Die Konzentrationen der verwendeten Lösungen betrugen:

Crotonöl	0,1% in Aceton
nach fünf Wochen erhöht auf	1 % " "
3,4-Benzpyren	0,1% " "
nach acht Wochen erhöht auf	1 % " "
9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen	0,1% " "
nach acht Wochen erhöht auf	1 % " "

Bei den anschließenden Versuchen mit Regenbogenforellen wurden 12 Fische hereingenommen. Je fünf erhielten als Cancerogen 3,4-Benzpyren bzw. 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen, zwei dienten als Kontrollfische, unterlagen also nur einer Aceton- und Crotonölbehandlung. Die Bepinselung mit dem Cocancerogen Crotonöl mußte wegen der stark nekrotischen Wirkung bald eingestellt werden. Insgesamt wurden die Forellen innerhalb von 12 Monaten viermal mit Crotonöl und 44-mal mit dem jeweiligen Cancerogen behandelt.

Bei den Forellen wurden folgende Konzentrationen der Lösungen gewählt:

Crotonöl	1 % in Aceton
3,4-Benzpyren	2 % " "
9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen	2 % " "

Applizierte Gesamtdosis pro Fisch 88 mg!

Das bedeutet eine 2,7-fache Steigerung gegenüber den

Nach Beendigung der Versuchszeit wurden die Fische zur Auswertung mikroskopisch untersucht. Die behandelten Hautstücke der linken Seite sowie zum Vergleich die unbehandelten der rechten Seite des Fisches wurden teils in Formol, teils in Bouin fixiert.

Vor der histologischen Bearbeitung mußte bei Schleien und Forellen eine Entkalkung der Schuppen vorgenommen werden. Dazu eignete sich Trichloressigsäure (5%-ig) mit einem Zusatz von Formol am besten. Die Entkalkung dauerte 21 Tage.

Von den Geweben um die Implantate und von den bepinselten Hautstellen wurden Paraffinschnitte einer Dicke von 2 bis 12 Mikron hergestellt. Zur Verfügung stand ein Schlittenmikrotom der Firma JUNG. Als Färbung bewährte sich am besten Hämatoxylin nach DELAFIELD, mit einer Gegenfärbung durch Eosin, aber auch Kernechtrubin und Anilinblau-Orange nach HALMI-KONENCNEY (CHROMA-Gesellschaft 1964).

Die Schnitte wurden histologisch untersucht und ausgewertet. Dazu diente ein Leitz SM-Mikroskop mit einer Vergrößerung bis 1000-fach.

C Versuchsreihen

I. Einpflanzung von Fremdkörpern in Karpfen

1) Einpflanzung in die Muskulatur

Die Versuche begannen im Aquarium. Dabei konnte folgendes beobachtet werden: Die Schnittwunde heilte meist von den beiden Enden her zu. Nach einiger Zeit wurde das als Nähmaterial benutzte Catgut abgestoßen. Nach 35 Tagen brach bei einem Karpfen das in die Muskulatur eingepflanzte Holundermark durch die in der Mitte noch nicht verheilte Schnittwunde, wobei ein Stück des Fremdkörpers zu sehen war. Er schob sich langsam weiter hervor. Innerhalb weniger Tage brach die an den Rändern verheilte Wunde erneut auf und der Fremdkörper wurde ausgeschieden. Nach vier Tagen war dieser Vorgang beendet. Darauf heilte die Wunde wieder zu. In zwei anderen Fällen, in denen Holundermark in die Muskulatur eingepflanzt war, wurde der Fremdkörper ebenfalls abgestoßen. In einem Fall hatte sich die Wunde bereits bis auf einen Punkt am oberen Ende geschlossen, als sich die Region um den Schnitt aufzuwölben und eine Beule zu bilden begann. In diesem Fall kam es nicht zum erneuten Öffnen der Wundstelle, sondern der Fremdkörper, also das Holundermark, bahnte sich neben der Nahtstelle einen neuen Weg und brach durch die Haut.

Ähnliches geschah mit den in der Muskulatur untergebrachten Eisenscheiben. Hier kam in zwei Fällen noch eine Infektion hinzu, denn es entstand eine wesentlich größere Beule als bei der Holundermarkausstoßung. Die Beule war gefüllt mit einer wässerigen Flüssigkeit. Nach der Entleerung verheilte die Wunde normal .

2) Einpflanzung in die Leibeshöhle

Es wurde zwei Karpfen Holundermark und zwei anderen Eisen in die Leibeshöhle eingepflanzt. Auch hier konnte bei zwei Fischen die Abstoßung der Fremdkörper beobachtet werden und zwar einmal bei Holundermark und einmal bei Eisen. Dabei waren die Wunden völlig verheilt und das Catgut abgestoßen. Bei dem Fisch mit dem Eisenimplantat in der Leibeshöhle bildete sich unterhalb der Nahtstelle auf der Ventralseite eine Öffnung durch Muskulatur und Haut, durch die der Fremdkörper herausgeschoben wurde. Das Gleiche geschah bei einem Karpfen, der Holundermark als Fremdkörper in die Leibeshöhle bekam. Diese Erscheinungen traten drei Monate nach Versuchsbeginn auf. Die beiden anderen Fische zeigten keine Reaktion, solange sie im Institut gehalten wurden. Nach viermonatiger Beobachtungszeit im Aquarium wurden diese Karpfen in einen Teich gegeben; dort gingen sie dann leider verloren.

An den Karpfen konnten keine histologischen Untersuchungen durchgeführt werden, da die Fremdkörper aller in Beobachtung gebliebenen Fische abgestoßen wurden. Die Versuche stellten Vorstufen für eine größere Serie mit Regenbogenforellen dar. Sie zeigten jedoch, wie stark die Tendenz ausgeprägt zu sein scheint, den Fremdkörper aus dem Organismus abzustoßen. Bei der Einpflanzung in die Muskulatur steht der meist nicht sehr schnell verheilende Wundkanal für ein Rückwandern des Gegenstandes zur Verfügung. Dieser Weg wird auch benützt. Ist die Wunde außen schon teilweise zugeheilt, so bricht sie wieder auf und entläßt den Fremdkörper, oder er wandert den Wundkanal noch ein Stück zurück, solange er noch offen steht und "sucht" sich einen neuen Weg durch die Haut. Dieser zweite Weg wurde auch bei Leibeshöhlenimplantation beobachtet, wo ja ein Anschluß an den Wundkanal leichter verloren geht, namentlich wenn - wie im Versuch - der Fremdkörper tief eingeschoben wird. Hier brach dann die Körperwand am caudal-ventralen Teil der Leibeshöhle auf, also kurz vor dem After.

Nach drei Monaten war mit Ausnahme von zwei Fischen jeder Fremdkörper abgestoßen worden. Nach 27 Tagen zeigte sich die Verheilung der Wunden im Überblick wie folgt:

Nummer des Versuchsfisches	Implantationsort	Zustand der Wunde
177	Muskulatur	noch nicht ganz abgeschlossen
180	Leibeshöhle	noch offen
176	Muskulatur	völlig geschlossen
178	Muskulatur	fast völlig geschlossen
179	Muskulatur	kaum geschlossen
172	Leibeshöhle	fast völlig geschlossen
185	Leibeshöhle	fast völlig geschlossen
175	Leibeshöhle	völlig geschlossen.

In allen Fällen war die Nahtstelle nicht mehr erkennbar. Der erste Fremdkörper, der aus der Muskulatur ausgeschieden wurde, war nur 35 Tage im Fischkörper geblieben. Aus der Leibeshöhle wurden die ersten Implantate nach 71 Tagen abgesondert.

Auf die Arbeiten von WUNDER (1960) über diese Probleme am Karpfen sei an dieser Stelle verwiesen.

II. Einpflanzung von Fremdkörpern in Regenbogenforellen hauptsächlich in die Leibeshöhle

1) Makroskopische Beobachtungen

Der Schwerpunkt der Untersuchungen wurde auf die Behandlung von Regenbogenforellen gelegt. Hier wurde nach der beschriebenen Methode - von einer Ausnahme abgesehen - nur in die Leibeshöhle eingepflanzt. Von den 28 mit Implantation versehenen Forellen wurden nur in vier Fischen Fremdkörper am Ende der Versuchszeit vorgefunden. Dabei handelte es sich um:

Eisen	(Scheibenform)
PVC	(Scheibenform)
PVC	(Scheibenform)
Glas	(Kugelform)

Zunächst wurde eine Zwischenkontrolle nach drei Monaten durchgeführt. Dabei handelte es sich nur um Stichproben, denn es konnten nicht alle Fische aus dem Teich herausgefangen werden, da er nicht abgelassen werden durfte. Es zeigt sich, daß die Wunden zum Teil noch offen waren. Da die Schnittwunde lateral angesetzt war, kam es naturgemäß beim Schlagen mit dem Schwanz zur Dehnung und Kontraktion der Körperwand und somit auch der Operationsstelle. Oft riß dabei das wenig elastische und stramm angezogene Catgut in der Muskulatur aus und konnte die Wunde nicht schließen. So waren nach 3 Monaten viele Schnitte noch nicht zugeheilt. Auch schloß sich bei den beweglichen Tieren der Wundkanal nur langsam. So gelang es dem Fisch den Fremdkörper in relativ kurzer Zeit abzusondern. Bei der Kontrolle konnten mehrere Fremdkörper, die in der Körperwand steckten, beobachtet werden. In einem Fall wurde ein PVC-Plättchen nur noch von der Naht im Wundkanal festgehalten. Die Tatsache der schnellen Abscheidung ist erstaunlich, denn die Fremd-

körper wurden weit nach vorne in die Leibeshöhle geschoben. Die aufgefundenen Implantate lagen jedoch caudal vom Ort der Einpflanzung im Körper. Da das Implantat für den Raum der Leibeshöhle relativ groß bemessen war, könnten Darm-peristaltik und Eigenbewegung des Fisches als Ursache für die Lageveränderung in Betracht gezogen werden. Bei der Wanderung nach caudal muß natürlich der Fremdkörper an der doch recht großen Öffnung der Operationswunde vorbeiwandern und kann dabei in den Wundkanal geschoben werden. Zum Teil war auch bei den Karpfen ein erneutes Aufbrechen der bereits weitgehend geschlossenen Wunde zu beobachten. In einem Fall zeigte sich später der Fremdkörper in den zuheilenden Wundkanal eingeschlossen und stecken geblieben. Die Stelle entspricht dem Operationsfeld, in dem die Implantation vorgenommen worden war. Allerdings befand sie sich etwas weiter dorsal; es war also hier die Muskulatur bereits dicker als an den anderen Schnittstellen. Der Fremdkörper wurde ganz von Muskulatur eingeschlossen.

Ein anderer Fall der Fremdkörperentledigung zeigte sich bei einem Tier, das eine Eisenscheibe eingepflanzt erhalten hatte: Neben der gut verheilten Wunde fand sich auf der gleichen Seite des Fisches dicht über der Bauchflosse eine etwa 7 mm lange Narbe. Im Inneren der Leibeshöhle, wohin der Fremdkörper implantiert war, konnte jedoch keine Spur mehr von ihm entdeckt werden. Auch in der Muskulatur der Körperwand war nichts zu finden. Der Darm war jedoch mit seiner Wand an der unteren Narbe festgewachsen. Das Implantat scheint hier Darm und Wandmuskulatur verletzt zu haben. Die Eisenscheibe wurde aber nicht durch den Darm abgeführt, wie dies WUNDER (1960) bei Karpfen beobachten konnte, sondern durch die Muskulatur der Körperwand hindurch nach außen abgeschossen.

An Stellen, an denen durch den eingepflanzten Gegenstand irgendwelche Reizungen auftraten, scheint die Ausstoßung auf dem kürzesten Weg eine bevorzugte Reaktion zu sein. Von den 28 implantierten Stoffen wurden nur vier wieder-

gefunden. Diese vier waren reizlos eingeheilt. Von den übrigen ist, bis auf die oben gezeigten Fälle, keine Spur mehr wahrzunehmen. Sie dürften den Wundkanal zurückgewandert und abgestoßen worden sein. Danach heilten die Wunden völlig ab. Bei keinem Fisch trat - trotz dieser lange offenen Wunden - eine Infektion auf. Selbst große, äußerst scharfkantige Glassplitter hinterließen in der Leibeshöhle keine Veränderungen. Man möchte annehmen, daß der Fisch eine solche Implantation nicht überlebt. Trotzdem wurde er völlig intakt abgefischt und zeigte, außer der gut verheilten Operationswunde, keine Veränderungen. Auch die aufgewickelte Perlonschnur wurde nicht wiedergefunden, ebenso wenig Hohlundermark, Glasplättchen, Buchenholz und anderes. All diese Stoffe haben den Weg nach außen gefunden. Hier liegt ein Nachteil in der Versuchsanordnung, daß man die Fische nicht im Institut halten konnte, wo sie unter ständiger Kontrolle gewesen wären. So gingen leider interessante Zwischenstufen verloren.

Nach fünfmonatiger Versuchsdauer fanden sich also vier eingeheilte Fremdkörper wieder. Davon lagen drei in der Leibeshöhle, einer in der Muskulatur. Sie waren makroskopisch gesehen fast reaktionslos eingeheilt. Von außen konnte man Fische mit Fremdkörper nicht von solchen, die ihn schon abgestoßen hatten, unterscheiden. Auch die Schnittwunden waren wie bei anderen Fischen verheilt. Bei jedem Tier zeigt sich jedoch eine individuell verschiedene Wundschließung, wobei auch die Verheilungsdauer unterschiedlich war. Bei einigen Fischen konnte man die Operationsstelle nicht mehr erkennen, bei anderen hatte sich die Wunde trotz eingeheiltem Fremdkörper noch nicht gänzlich geschlossen.

Es soll nun auf die eingeheilten Fremdkörper näher eingegangen werden. Sowohl in der Leibeshöhle als auch in der Muskulatur waren die wiedergefundenen Fremdkörper reizlos eingeheilt. Bei einem Fisch hatte sich die Schwimmblase um

das Implantat herumgelegt, in einem anderen ragte es in das Innere der Schwimmblase hinein, hatte also die Wand durchbrochen. Auch in der Muskulatur steckte der Gegenstand makroskopisch gesehen ohne eine Reaktion ausgelöst zu haben. Er haftete nicht fest im Gewebe, sondern war leicht herausnehmbar. Zurück blieb ein Hohlraum, den vorher der Fremdkörper ausfüllte. In der Leibeshöhle konnte um den eingepflanzten Körper eine dünne, ihn umhüllende Gewebeschicht festgestellt werden. Dies war der Fall bei der Glaskugel und dem PVC-Plättchen. Dadurch wurde das Implantat in seiner Lage festgehalten. Bei der eingehheilten Eisenscheibe dagegen konnte eine solche Bildung nicht direkt beobachtet werden, da sie in die Schwimmblase eingewachsen war, die an der betreffenden Stelle sich wulstartig aufgewölbt hatte. Beim Herausnehmen des Scheibchens sank die Schwimmblase in sich zusammen.

Bei der Suche nach dem Implantat wurde so vorgegangen, daß die Ventralseite entlang der Bauchlinie des Fisches geöffnet und die Leibeshöhle untersucht wurde. War hier der Fremdkörper nicht zu finden, wurden die Körperwände abgetastet und so die Lage des eingehheilten Fremdkörpers umrissen. Mit einem Skalpell wurden senkrecht zur Körperachse Schnitte geführt, die den Fremdkörper zutage treten ließen.

2) Mikroskopische Beobachtungen

a) Fremdkörper aus PVC-1a weich

Die Scheibe aus dem Kunststoff Polyvinylchlorid der technischen Bezeichnung 1a weich wurde in der Leibeshöhle einer Regenbogenforelle am Ende der Versuchszeit wiedergefunden. Sie lag der linken Wand an und zwar am caudalen Ende der Schwimmblase über dem Darm, teilweise eingebettet zwischen Körper- und Schwimmblasenwand. Sie war also in Längsrichtung

des Fisches orientiert. Der Fremdkörper wurde herausgenommen; von den angrenzenden Gewebsschichten wurden Querschnitte angefertigt. Der histologische Aufbau ließ sich anhand der Schnitte erkennen. (Abb. 4) Die Körperwand baut sich aus massiven Muskelsträngen auf, die durch Septen aus straffem Bindegewebe in einzelne Bündel aufgeteilt werden. Zur Leibeshöhle hin schließt eine Schicht aus Bindegewebe an. Sie besteht aus Zügen straffen Bindegewebes wechselnder Schichtdicke. Sie ist von lockeren Bindegewebspartien durchsetzt. Dazwischen ziehen Blutgefäße hindurch. Die gesamte Schicht hat im Durchschnitt eine Dicke von $450\text{ }\mu$; darauf folgt zum Fremdkörper hin noch einmal eine Schicht von ausschließlich lockerem Bindegewebe einer Dicke von $150\text{ }\mu$ im Mittel. Diese Schicht lag direkt dem Fremdkörper an. Sie zieht sich ganz um ihn herum und umgibt ihn wie ein Sack. Sie zeigt im Bau keine vom Normalfall abweichenden Zellformen und keinerlei Entartung. Sie wird von dem gleichen Bindegewebstypus aufgebaut, wie das auch bei der sonstigen Auskleidung der Leibeshöhle der Fall ist. Das Gewebe schließt glatt an die Fläche des PVC-Scheibchens an. Nur am hinteren Ende der Höhlung, die nach dem Entfernen des Fremdkörpers geblieben war, kam es an einem Punkt zu einer besonderen Bildung. Die Fasern des lockeren Bindegewebes, die an den Längsseiten der Fremdkörperumhüllung ziemlich parallel zueinander laufen, treten eng zusammen, um Teile eines kompakten Gewebes zu bilden. Dabei treten Faltungen und Aufwölbungen zum Lumen hin auf. Teilweise bekommen diese Bildungen ein papillenartiges Aussehen. Das geschichtete Gewebe geht stellenweise in massiv aufquellende Komplexe über. Trotzdem kommt es auch hierbei nicht zu abweichenden Zellbildungen; auch die Kernzahl in der Zelle wird nicht vermehrt, was ein erstes Anzeichen für tumorhafte Entwicklung wäre. Dazu halten sich die Bildungen in mikroskopisch kleinem Rahmen. Eine Maximalgröße von 1,2 mm wird nicht überschritten.

Merkwürdigerweise fehlt eine Epithelschicht, die die Leibeshöhle auskleidet und das Bindegewebe zum Lumen hin abschließt. Sie ging möglicherweise beim Entnehmen des Gewebes und dem anschließenden Fixieren verloren.

Die Ausbildung eines Bindegewebssackes ist hier neu und als Reaktion des Fischkörpers auf die Einpflanzung des Fremdkörpers anzusehen. Auffallend ist die Störung der Bindegewebsschicht an der beschriebenen Stelle. Im übrigen Verlauf ist das an die Muskulatur anschließende Bindegewebe nicht verdickt, wenigstens nicht über die normale Variationsbreite hinaus.

An der anderen Seite lag die PVC-Scheibe mit ihrem oberen Rand der Schwimmblase an. Die Blasenwand besteht bei der Forelle aus drei Bindegewebsdecken, zwei aus lockerem Material, eine mittlere aus straffem. Sie blieben vom Implantat unbeeinflusst. Auch die Endothelschicht, welche die Schwimmblase innen auskleidet, zeigt keine Beeinträchtigung. Weiter unten war der Fremdkörper von dem dünnen Bindegewebssack umgeben, der den Abschluß zur Leibeshöhle bildet. Er fixierte somit die Lage des Fremdkörpers im Leibeshöhlenraum. Damit entfiel gleichzeitig in großem Maße die Möglichkeit, einen Reiz auszuüben.

Der Fisch schien durch den Fremdkörper nicht sehr behindert gewesen zu sein. Die Narbe der Operationswunde war von außen nicht mehr zu erkennen. Während der Versuchszeit stieg das Körpergewicht auf das doppelte, von 60 g auf 120 g. Bei Versuchsbeginn betrug die Länge 17 cm, die Höhe 4,5 cm, nachher 20 cm und 4,5 cm.

b) Fremdkörper aus PVC-2a hart

Der nächste Fremdkörper, der wiedergefunden wurde, war ebenfalls eine Scheibe aus PVC-Material, mit der Bezeichnung "2a hart". Er hatte, wie der vorhergehende auch, einen Durchmesser von 10 mm und eine Dicke von 2 mm. Auch er war von Hand mit der Schere zugeschnitten, ohne glatt gerundeten Rand. Ebenfalls in die Leibeshöhle eingepflanzt, wurde er jedoch in der Muskulatur eingeheilt aufgefunden. Er lag etwas oberhalb der Implantationsstelle, ungefähr in Höhe der Seitenlinie, wo die Muskulatur bereits stärker ausgebildet ist. Er steckte auf der linken Seite des Fisches in der Muskulatur der Körperwand, also auf der behandelten Seite.

Die Einheilung schien reaktionslos vor sich gegangen zu sein; offenbar ist er einen Teil des Wundkanals wieder zurücktransportiert worden, dann aber steckengeblieben und eingeheilt. Die Operationswunde selbst war schlecht verheilt und zeigte noch eine tiefe, kreisrunde Öffnung. Die Querschnitte für die histologische Untersuchung wurden hier durch den Fremdkörper umgebende Muskulatur gelegt, die sich eng an die Form des Gegenstandes angepaßt hatte. Was makroskopisch nicht eindeutig zu erkennen war, zeigten die Schnitte unter dem Mikroskop. (Abb. 5) Die Kunststoffscheibe lag in Bindegewebe eingebettet. Offensichtlich hatte sie sich zwischen zwei Myomere geschoben. Sie stand mit ihrer Fläche quer zur Längsachse des Fisches. Das Bindegewebe war nicht gleichmäßig um den Fremdkörper verteilt. Auf der rechten Seite lag die Hauptmasse des Myoseptums mit einer Dicke bis zu 900 μ . Auf der anderen Seite betrug die Stärke des lockeren Bindegewebes etwa 150 μ . Das Gewebe besteht überwiegend aus straffem Material, das aber zum Fremdkörper hin immer mehr in lockeres übergeht. Der straffe Anteil steht mit etwa 500 μ dem lockeren mit etwa 400 μ gegenüber. Bei dem lockeren

Gewebe dürfte es sich wohl um Neoplasma handeln, also eine durch den Fremdkörper angeregte Neubildung; denn das straffe schließt ohne Übergang an die Muskulatur an. Somit hätte das Myoseptum eine Stärke von etwa $500\text{ }\mu$, die neuentstandene Bindegewebskapsel um den implantierten Fremdkörper $400\text{ }\mu$ auf der einen Seite, und $150\text{ }\mu$ auf der anderen Seite, also insgesamt $550\text{ }\mu$. Der Vergleich mit anderen Myosepten zeigt, daß eine Schichtdicke von $500\text{ }\mu$ kaum überschritten wird. Auch findet sich als Septenmaterial fast durchweg straffes Bindegewebe. Nur der Fremdkörper ist von lockerem Material umhüllt. Auch im vorhergehenden Fall, bei dem die PVC-Scheibe in der Leibeshöhle eingeheilt war, bestand die neugebildete Hülle aus lockerem Bindegewebe! Man hat hier also durchaus eine Parallele. Die Bindegewebsschicht schließt glatt an die Fläche des Plättchens an. Es kommt zu keinen weiteren Veränderungen.

c) Fremdkörper aus Glas

Als dritter Fremdkörper war Glas eingeheilt. Es war in Form von Glaswolle, scharfkantigen Splintern, runden Scheiben und in Kugelform eingepflanzt worden. Davon konnte die Glaskugel als eingeheiltes Implantat untersucht werden. Ihr Durchmesser betrug 5 mm. Der Ort der Einpflanzung war die Leibeshöhle, wo sie auch wiedergefunden wurde. Auch sie war auffallenderweise, wie der erste Fremdkörper, in der Leibeshöhle im caudal-dorsalen Teil abgelagert. An der Körperwand anliegend, wurde sie zum Teil von der Schwimmblase überdeckt und bildete eine Einbuchtung in ihre elastische Wand, drang aber nicht ins Innere ein oder wuchs fest.

Analog zu dem in der Leibeshöhle eingewachsenen PVC-Plättchen bildete sich hier um den Fremdkörper ein bereits mit dem unbewaffneten Auge erkennbarer Gewebeschleier. Er war sehr dünn und durchsichtig. An Querschnitten wurden die

Verhältnisse genauer untersucht. Die Glaskugel hatte sich am Ende der Schwimmblase festgelegt und veranlaßte die Wand der Schwimmblase in einer nach frontal konkaven Einwölbung nachzugeben. Wieder grenzt Bindegewebe an die Form des Fremdkörpers und umgibt diese ganz. Der Bau der Schwimmblase weicht jedoch in seinem bindegewebigen Teil nicht vom Normalbau ab. Es wird jedoch eine nur sehr dünne Schicht lockeren Bindegewebes neugebildet, die keinen Vergleich mit den oben geschilderten Fällen aushält, was ihre Mächtigkeit betrifft. (Abb. 6) Es tritt aber eine sekundäre Fremdkörperreaktion hinzu. An der Stelle, an welcher die Schwimmblasenwand gegen das Lumen eingewölbt ist, wird die Ordnung des Endothels gestört. Während es sonst eine regelmäßige Mächtigkeit im Verlauf aufweist, die an den unbeeinflussten Wänden in nur geringer Grenze schwankt, finden sich an einigen Stellen Störungen des Aufbaus. Das Endothel gewinnt stellenweise an Schichtdicke. Beträgt die Wandstärke des Endothels gewöhnlich etwa $40\ \mu$, so steigt der Wert an den betroffenen Stellen auf $60\ \mu$. Interessant ist, daß die Ballungen nicht an Punkten auftreten, die mit dem Fremdkörper in Verbindung stehen, sondern an benachbarten, bei denen er eine Lageverschiebung erzeugt hat, wo also der an sich gerade Verlauf der Schwimmblasenwand zurückgedrängt und in Falten gelegt wird. Man könnte sagen, die Schwimmblasenwand reizt sich selbst. Auf den Reiz hat das Endothel geantwortet, das mit dem Fremdkörper überhaupt nicht in Berührung war. Wir finden also hier eine Reaktion, die nur mittelbar mit dem Fremdkörper in Zusammenhang steht.

Es fehlt also bei der Glaskugel als Implantat eine stärkere Reaktion des Bindegewebes, wie es sonst der Fall war. Der gebildete Überzug blieb nur sehr zart. Nur sekundär tritt eine Wucherung des Endothels der Schwimmblase auf.

d) Fremdkörper aus Eisen

Als vierter Fremdkörper war Eisen eingeeilt. Es besaß Scheibenform mit einem Durchmesser von 10 mm und einer Stärke von 2 mm. Da das Stück gedreht war, wies es fast glatte Oberflächen auf. Eisen wurde ebenfalls in zwei Forellen eingepflanzt und zwar in die Leibeshöhle. Eine Eisenscheibe wurde wiedergefunden. Bei diesem Versuch betrug die Dauer, im Gegensatz zu den anderen, nicht fünf, sondern sieben Monate. Die Wunde war völlig verheilt, der Fisch gut gewachsen. Bei Versuchsbeginn betrug das Gewicht 155 g, die Länge 22 cm, die Höhe 5,5 cm, am Ende fanden sich als Daten: 330 g Gewicht, 29 cm Länge und 7 cm Höhe.

Das Implantat fand sich wiederum im caudalen Teil der Leibeshöhle. Es war nicht nur, wie die Glaskugel, an die Schwimmblasenwand angelegt, sondern direkt eingewachsen und ragte ein Stück in das Innere der Schwimmblase hinein. Beim Herausnehmen des Gegenstandes hatte das zur Folge, daß sie beschädigt wurde und ihr Gas verlor, das durch die entstandene Öffnung ausströmte. Der Fremdkörper steckte soweit in der Blase, daß er nur zu einem Drittel zu sehen war. Um diesen herausragenden Teil hatte sich wieder eine Bindegewebshülle gebildet. Das Eisen kam unverändert wieder zum Vorschein, das Metall zeigte keine chemische Umformung. Ob das Implantat selbst durch mechanischen Reiz in die Blase eindrang, oder ob es bei der Operation durch eine Verletzung eingebracht wurde, ist schwer zu entscheiden. Im lebenden Fisch muß aber der Fremdkörper in senkrechter Stellung, also von unten her, in die Schwimmblase eingewachsen sein.

Der Bau der Schwimmblasenwand weicht an den betreffenden Stellen, an denen der Fremdkörper anlag, erheblich von den normalen Verhältnissen ab. Zunächst ist die äußere Binde-

gewebsschicht stark verdickt. (Abb. 7) Das zeigt sich bereits makroskopisch als ein Wulst, der um den Fremdkörper deutlich in Erscheinung tritt. Es handelt sich dabei um lockeres Bindegewebe, das auch sonst die Außenumhüllung der Schwimmblasenwand bildet. An Mächtigkeit übertrifft es die normal ausgebildete Wand um ein Mehrfaches. Dabei kommt es stellenweise zu erhöhter Durchblutung des Gewebes. Nach innen schließt sich die Schicht des straffen Bindegewebes an, die ebenfalls eine Volumenvergrößerung aufweist und noch dichter erscheint. Bei ungestörtem Verlauf bildet sie eine gleichmäßig die Schwimmblase umlaufende Wand. Unter Einwirkung des Fremdkörpers treten jedoch Schwankungen im Bau auf. Es kommt zu Lageverschiebungen, wobei die Schichten den Zusammenhalt lockern und zum Teil auffasern. Darauf folgt nun im Normalfall nach innen zu eine sehr dünne, mehr aus lockerem Material bestehende Bindegewebsdecke. Diese ist stellenweise stark gewuchert. Sie bildet hervorquellende Polster, die wieder stark zerklüftet sein können. An manchen Stellen tritt Kernhäufung ein, die mit verstärkter Bindegewebsbildung gekoppelt ist. Auf dieser Lage sitzt das Endothel der Schwimmblase auf und bildet den inneren Abschluß. Es ist zweischichtig, wobei die untere Zellschicht, die sich mit Eosin nur schwach anfärben läßt und nur sehr dünn bleibt, von länglichen, hochkant stehenden, sich klar gegeneinander absetzenden Zellen überlagert wird. Die abschließende Zellage bildet also eine Art Palisadenepithel. Es ist zwar im Aufbau nicht vom Normalfall abweichend, in der Größenordnung jedoch liegt es über dem Durchschnitt.

Bei Eisen als eingeheiltem Implantat kam es also nach siebenmonatiger Versuchsdauer ebenfalls zur Bildung einer dünnen Bindegewebshülle, wie bei den anderen eingeheilten Fremdkörpern. Außerdem ist hier eine zusätzliche Wucherung des Bindegewebes der Schwimmblasenwand als Reaktion auf den Fremdkörper festzustellen. Die Störung greift auch in geringem Maße auf das Endothel über.

III. Behandlung der Haut mit cancerogenen Chemikalien

1) Bei Schleien

a) Bau der Normalhaut

Die Haut der Schleie besteht aus verschiedenen Schichten (Abb. 8): Den Abschluß nach außen übernimmt ein mehrschichtiges Epithel, die Epidermis. Sie wird aus der Basalmembran ständig erneuert. Bei der Schleie bildet sie eine große Anzahl von Schleimzellen, die durch ihr Sekret die Oberfläche der Haut mit einem Schleimüberzug versehen, der einen guten Schutz gegen äußere Einflüsse bietet. Ektodermal in der Entstehung, aber meist im Bindegewebe der Cutis liegend, schließt sich eine Schicht Pigmentzellen an, die hauptsächlich aus Melanophoren besteht.

Zwischen diesen Chromatophoren finden sich schon die gruppenweise parallel ausgerichteten Fasern des straffen Bindegewebes der Unterhaut oder des Coriums. Die kollagenen Fasern bilden ein dichtes Geflecht, in dem die Schuppen eingebettet sind. Diese liegen in ausgesparten Hohlräumen, den Schuppentaschen. Die Schuppen selbst sind bei der Schleie nur dünn, bilden aber ein dichtes Kleid. Das straffe Bindegewebe weist im Durchschnitt etwa die dreifache Dicke der Epidermis auf.

Den Übergang zur Muskulatur bildet der innerste Bestandteil der Haut, der aus lockerem Bindegewebe besteht, welches ebenfalls dem fibrillären Typus angehört. Es dient wohl als Gleitsubstrat zwischen Haut und Muskulatur.

b) Versuchsverlauf

Zu Beginn der Versuche wurde mit Crotonöl (0,1 % in Aceton) bepinselt. Die Haut sollte zuerst einem schädigenden Reiz ausgesetzt und zur Regeneration angeregt werden. Während dieser Regenerationsphase wurde das Cancerogen zugeführt, welches dann in den sich neu bildenden Zellen seine Wirksamkeit entfalten sollte.

Die erste Abwehrreaktion der Haut an der behandelten Stelle war eine vermehrte Schleimabsonderung. Die Epidermis verlor dadurch in kurzer Zeit ihre Schleimzellen, deren Neubildung einer zweimaligen Behandlung pro Woche nicht Schritt halten konnte. Die Abscheidung reichlicher Mengen von Schleim ging also bald zurück.

Nach der zweiten Bepinselung mit Crotonöl in Aceton zeigte sich bereits eine Zerstörung der Epidermis und der oberen Schichten des Coriums. Aus dem straffen Bindegewebe lösten sich vereinzelt Schuppen heraus.

Bei der dritten Applikation wurde eine größere Anzahl Schuppen gelockert. Daraufhin begann die Behandlung mit Cancerogenen. Der erste Teil der Fische (13 Tiere) erhielt eine Bepinselung mit 3,4-Benzpyren in Aceton, der zweite mit 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen (ebenfalls 13 Fische), der Rest (6 Fische) diente als Kontrolle und wurde jeweils nur mit reinstem Aceton und Crotonöl behandelt.

Während der Versuchszeit mußten ab und zu Regenerationszeiten eingeschaltet werden, während derer die Behandlung aussetzte, um die Fische bei guter Gesundheit zu erhalten. Nach der vierten Crotonölpinselung wurde die Konzentration des Cocancerogens von 0,1 % auf 1 % erhöht. Es trat jetzt eine Dunkelfärbung der Wundstellen ein, später lösten sich

Teile der Haut ab, der Schuppenpanzer lichtete sich und verlor auf der behandelten Fläche schließlich alle Schuppen. Die tieferen Teile des Coriums wurden so stark zerstört, daß an manchen Stellen die darunterliegende Muskulatur sichtbar wurde. Innerhalb der nächsten drei Monate führte die Bepinselung mit Crotonöl (2-mal 0,1 % und 8-mal 1 %) und Cancerogen (8-mal 0,1 %) zu immer stärkerer Zerstörung der Haut. Einen Überblick gibt folgende Tabelle:

Hautschädigungen	Anzahl der beobachteten Fische mit		
	3,4-Benzpyren Crotonöl	9,10-Dimethyl- 1,2-benzanthra- cen, Crotonöl	Aceton, Crotonöl
Tiefgreifende Zerstörung bis zur Muskulatur	6	10	5
Ausgedehnte Schädigung des Coriums	4	3	1
Haut nur wenig angegriffen	1	-	-

Daraufhin konnte die Crotonölbehandlung eingestellt werden. Dafür wurde nun wöchentlich zweimal mit Cancerogen gepinselt. Es kam dabei vereinzelt zur Bildung von epidermalem Regenerat von milchig trübem Aussehen, das sich über die Wunde schob, aber nur locker auf ihr lag, so daß es beim Betupfen mit Filtrierpapier leicht zerstört wurde. Während bei der Behandlung der offenen Wundstellen etwas Blut austrat, setzte doch langsam vom Rande her eine Regeneration ein.

Zur histologischen Untersuchung wurden in verschiedenen Zeitabständen Fische aus den Versuchsreihen entnommen.

Nach einem Monat zeigten sich deutliche Einwirkungen der experimentellen Behandlung. Die Epidermis fehlt bereits, die obersten Schichten des straffen Bindegewebes sind ge-

lockert, so daß sich einige Schuppen aus ihren Taschen lösen.

Nach sechs Monaten wurden weitere Fische zur Untersuchung herangezogen. Dabei ergab sich nach der Bepinselung mit 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen in Aceton folgender Befund:

Die Epidermis an der behandelten Stelle fehlte völlig. Das abschließende straffe Bindegewebe war am oberen Rand aufgelöst, die Schuppen abgestoßen bzw. herausgelöst. In die entstandenen Hohlräume war Aceton, Crotonöl und Cancerogen eingedrungen und hatte zu weitgehender Zerstörung der Zellen geführt. In den mittleren Schichten ist der Zusammenhalt der Fasern gelockert. Nur die tiefsten Lagen erinnern an das Bild des gesunden Bindegewebes. Im ganzen ist die Schichtdicke kaum vermindert. Das lockere Bindegewebe wurde dagegen unter dem Einfluß der Behandlung kompakter. An manchen Stellen wandert es in das zerstörte straffe Bindegewebe ein. Die Muskulatur zeigt in den tieferen Schichten keine Schädigung. Die Grenze zum lockeren Bindegewebe ist jedoch verwischt, die oberen Schichten zeigen eine Auflockerung der Muskelfasern.

Das Bild bei den mit 3,4-Benzpyren in Aceton behandelten Fischen weicht insofern etwas von dem obigen ab, als hier die Stränge des straffen Bindegewebes noch zahlreicher vorhanden sind. (Abb. 9) Der Zusammenhalt ist jedoch ebenfalls gestört. Die Bündel biegen nach oben und fasern auseinander. Die mittleren Schichten liegen wirr, die einzelnen Züge sind kurz. Am Grunde ist die horizontale Lage oft unterbrochen durch vertikal laufende Bündel.

Das lockere Bindegewebe ist auch hier ziemlich dicht und zieht ins straffe hinein. Es scheint sich wie beim vorherigen Fall um Regenerationsmaterial zu handeln, das die Lücken des nach außen abschließenden Bindegewebes füllen soll.

Bei den Kontrollfischen, die kein Cancerogen erhalten hatten, sondern nur Aceton und Crotonöl, war eine solche fortgeschrittene Zerstörung der Haut nicht festzustellen. Hier finden sich Reste der Epidermis, die das straffe Bindegewebe bedecken und sich in die leeren Schuppentaschen und Vertiefungen der Cutis hineinziehen. Zum Teil trifft man hier noch auf Chromatophoren. Das straffe Bindegewebe zeigt - abgesehen von den fehlenden Schuppen - einen kaum veränderten Bau. Es bildet eine geschlossene feste Schicht, wenn auch am Rand einzelne Auflösungserscheinungen erkennbar sind.

Nach sieben Monaten experimenteller Behandlung mußte wegen des angegriffenen Zustandes der Schleien drei Wochen mit der Pinselung ausgesetzt werden. Danach bot sich folgendes Bild (Abb. 10):

Das straffe Bindegewebe hatte sich wieder soweit geschlossen, daß nur noch die ehemaligen Schuppentaschen als Risse im Bindegewebe vorhanden blieben. Über die Oberfläche hatte sich wieder eine regenerierte Epidermis geschoben, die bereits etwa 10 Zellagen übereinander erreichte. Sie enthielt auch Schleimzellen in geringer Anzahl. Allerdings zeigte sich nicht der regelmäßige Aufbau der Normalepidermis. Eine Basalmembran fehlte. Das Zellmaterial wanderte vielmehr von den Wundrändern nach innen und überdeckte die behandelte Hautfläche. Das straffe Bindegewebe schließt fast unmittelbar an die Muskulatur an. Ein verstärkt ausgebildetes lockeres Bindegewebe tritt nicht auf. Die etwas abgeheilte Haut macht im ganzen einen geschlossenen Eindruck. Weitere sechs Wochen Behandlung mit Cancerogen in Aceton brachten die regenerierte Epidermis schnell wieder zum Verschwinden. Als Abschluß nach außen findet sich straffes Bindegewebe. Dieses hat jedoch seinen Längscharakter in den oberen Schichten verloren. Die Faserbündel, die wie in den vorhergehenden Stadien aufgebogen waren, schlossen sich zu einem dichten Gewebe zusammen, das eine glatte Oberfläche bildete, die

auch die Schuppentaschen abdichtete. So entstand ein reaktionsträger, fester Abschluß, welcher der Behandlung mit Cancerogen widerstand. Ein ähnlicher Zustand fand sich bei Schleien auch nach 3,4-Benzpyren als Applikationsmittel. In diesem Fall ist das lockere Bindegewebe ebenfalls vermehrt. Seine Ausläufer durchdringen die in den obersten Schichten gelockerte Muskulatur. Den Abschluß übernimmt eine Lage straffen Bindegewebes, das mit 20 μ stärker ist als das bei der 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen-Behandlung.

2) Bei Forellen

a) Bau der Normalhaut

Bei der Regenbogenforelle findet sich ein ähnlicher Aufbau der Haut wie bei der Schleie. Die Epidermis ist jedoch etwas schwächer ausgebildet. Sie besteht ebenfalls aus einer Basalmembran und den daraus entspringenden, darüberliegenden Epithelschichten, die reichlich Schleimzellen aufweisen. Die Berührungsfläche Epidermis - Corium verläuft nicht gerade, sondern zeigt einen unregelmäßig welligen Verlauf. In dieser Grenzschicht liegen in unterschiedlicher Anordnung die Pigmentzellen. Im oberen Corium lagern die Schuppen der Forelle, die sich teilweise bedecken. Sie liegen wie bei der Schleie in Schuppentaschen des straffen Bindegewebes. Zwischen letzterem und der Muskulatur findet sich eine Lage lockeren Bindegewebes.

b) Versuchsverlauf

Nach den Erfahrungen bei Schleien wurde bei den Forellen der Anfangsreiz gleich verstärkt gegeben, indem von Anfang an mit 1%-iger Crotonöllösung in Aceton begonnen wurde. Bereits nach viermaliger Behandlung war die Haut bis zur Muskulatur zerstört. Daraufhin erhielten die Fische kein Crotonöl mehr, sondern wurden zweimal wöchentlich mit Cancerogen (3,4-Benzpyren, bzw. 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen in Aceton) bepinselt. Die Konzentration betrug 2 %. Das entspricht einer Dosis von 4 mg pro Woche.

Der allgemeine Reaktionsverlauf zeigte in den ersten Behandlungstagen mit dem Cancerogen keine Veränderungen. Die Wundstelle blutete leicht bei der Pinselung. Nach 9 Tagen Ruhezeit trat eine kurze Regeneration ein, der Rand des bepinselten Hautfeldes zeigte eine Dunkelfärbung. Darauf folgende Applikationen legten wieder die Muskulatur frei. Dabei lösten sich größere Teile von straffem Bindegewebe. Eine zweite Ruhezeit von 14 Tagen brachte eine schlechte Wundverheilung, wobei die Wundränder dunkel blieben. Trotz weiterer Bepinselung änderte sich dieser Zustand kaum.

Nach viermonatiger Behandlung mit 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen war folgende Veränderung festzustellen (Abb. 11):

Die Epidermis, sowie die obersten Schichten der Cutis fehlen vollständig.

Den Abschluß der bepinselten Hautstelle bilden Reste des straffen Bindegewebes von etwa 10 μ (bei der Normalhaut beträgt die Dicke des straffen Bindegewebes etwa 400 μ). Das darunterliegende lockere Bindegewebe (normal etwa 8 μ) hat durch die Behandlung seine Schichtdicke auf etwa 20 μ erhöht. Es zeigt eine starke Infiltration von Erythrocyten, Leukocyten und Lymphocyten. Regellos verteilt finden sich einzelne

Pigmentbrocken. In zahlreichen Ausläufern zieht das bindegewebige Material in die aufgelockerte Muskulatur.

Der Zustand der Haut unterscheidet sich durch Fehlen (Epidermis) und Reduktion (Cutis) von Zellschichten sowie einer deutlichen Abgrenzung von straffem und lockerem Bindegewebe von dem gewohnten Bild der unbehandelten Haut. Auch hier reagiert nicht das straffe, sondern das lockere Bindegewebe auf den Reiz der aufgepinselten Agentien, indem es mit relativ ungeordnetem Zellmaterial die Wunde schließt.

Nach fünfmonatiger Pinselung mit Cancerogenen wurde eine Regenerationsphase von sieben Wochen eingeschaltet. Bei der Behandlung mit 3,4-Benzpyren bot sich folgendes Bild (Abb. 12):

Danach hatte sich der Bau der Haut wieder in gewisser Weise dem Normaltypus genähert. Muskulatur, lockeres und straffes Bindegewebe sind wieder gut voneinander abgegrenzt. Wenn sich auch die Muskulatur noch relativ gelockert zeigt, so hat doch das dazwischen- und darüberliegende lockere Bindegewebe seine ursprüngliche Ausbildung wieder zurückerhalten, wenn es auch noch stark mit Leucocyten durchsetzt ist.

Auch das straffe Bindegewebe hat seine fibrillären Züge im wesentlichen wieder geschlossen, obwohl noch Störungszonen bestehen. Schuppen fehlen, von Schuppentaschen ist nichts mehr zu erkennen. Pigmentzellen häufen sich in den oberen Gewebsschichten. Die Stärke der Schicht ist stellenweise bis auf $720\ \mu$ angewachsen (normal etwa $400\ \mu$). Über die Wundfläche hat sich eine Epidermis aus lockerem Zellmaterial mit vielen Interzellularräumen gelegt. Schleimzellen sind reichlich vorhanden; es fehlt jedoch eine Basalmembran. Diese regenerierte Epidermis dringt von den Rändern der behandelten Stelle ins Zentrum und hat mit der darunterliegenden Cutis

keine feste Verbindung, sondern liegt nur locker auf. Die Zellagen an den Wundrändern sind besonders zahlreich, so daß eine Höhe von 1,12 mm erreicht wird. In diesen Bereichen fällt eine Längsstreckung der Zelle parallel zur Oberfläche auf, die offensichtlich mit der Wanderung des Regenerates zusammenhängt.

Bei den mit 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen bepinselten Fischen zeigten sich ähnliche Resultate. Jedoch bleibt die Epidermis dünner.

Besonders stark geschädigt ist die behandelte Haut nach zwölfmonatiger Pinselung (43-mal 2%-ige 3,4-Benzpyrenlösung). Im zentralen Bereich der Wunde fehlt das straffe Bindegewebe vollkommen. Die stark aufgelockerten Muskelfasern sind in vermehrtes lockeres Bindegewebe eingelagert, das stark mit Leucocyten, Lymphocyten und Erythrocyten durchsetzt ist. Vom Rand her hat sich Epidermismaterial mit Schleimzellen in den obersten Randlagen herübergeschoben. Eine ausgeprägte Basalmembran fehlt. Der Übergang Epidermis - lockeres Bindegewebe ist kontinuierlich. Mit steigender Entfernung vom Behandlungszentrum erhält die Epidermis wieder ihren normalen Bau, erreicht aber gleichzeitig eine Steigerung ihrer Mächtigkeit auf das Dreifache (etwa 470 μ gegenüber etwa 140 μ). Gleichzeitig tritt wieder Bindegewebe des straffen Typs auf, das schnell etwa 540 μ Dicke erreicht (normale Ausbildung etwa 400 μ). Es sind zahlreiche Chromatophoren eingestreut, die sich über das ganze Gewebe verteilen. Schuppen fehlen zunächst, ihre Regeneration beginnt jedoch in dem Bereich, in dem nur Randerscheinungen der Bepinselung wirksam waren.

Bei einer Applikation von 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen innerhalb von zwölf Monaten (44-mal 2%-ige Lösung in Aceton) zeigte sich eine hohe Übereinstimmung. (Abb. 13) Auch hier kommt es im zentralen Bereich zur raschen Nekrose des straffen Bindegewebes und einer Neubildung von lockerem Subcutis-

material in den angegriffenen Schichten. Es finden sich zahlreiche Einschlüsse von Gewebsresten in diesem lockeren Bindegewebsmaterial, das sich bis in die aufgelockerte Muskulatur ausbreitet. Die Wunde wird von einer Epidermisschicht abgeschlossen, die nach den Randlagen hin ihr Volumen vermehrt. Im behandelten Hautabschnitt fehlen Schuppen und Schuppenreste ebenso wie das straffe Bindegewebe. Insgesamt gesehen bleibt die Gewebsschichten aus Epidermis und Subcutis über die Muskulatur relativ dünn (im Durchschnitt zwischen 600 und 700 μ), was durch die fortwährende Behandlung mit dem Cancerogen und dem Lösungsmittel Aceton verständlich ist.

Die Kontrollversuche, die sich ebenfalls über zwölf Monate erstreckten, wurden mit reinem Aceton durchgeführt und zeigten folgende Gegebenheiten (Abb. 14):

Es findet sich eine Epidermis mit Schleimzellen und zum Teil deutlicher Basalmembran. An der Applikationsstelle wird eine Stärke von etwa 115 μ erreicht, doch steigert sich dieser Wert bis 350 μ an den Rändern. Durch gesteigerte Zellproduktion bilden sich entsprechende Aufwölbungen, die über die bepinselte Stelle schieben. Das straffe Bindegewebe wird im Behandlungsbereich dünner, behält aber trotz auftretender Auflösungserscheinungen seinen festen Charakter. Am Rand enthält es noch Schuppen und verstreute Pigmentkörper. Das lockere Bindegewebe zeigt keine Vermehrung, ebenso scheint die Muskulatur kaum angegriffen zu sein.

D Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit sucht einen Beitrag zu der Frage zu leisten, wie sich der Fischkörper, speziell der von Karpfen (*Cyprinus carpio* L.), Schleien (*Tinca tinca* L.) und Regenbogenforellen (*Salmo irideus* W.GIBB.), gegenüber Reizen verhält, die bei Ratten und Mäusen sowie anderen Kleinsäugetern zu Krebs führen und daher allgemein cancerogen genannt werden. Aus der Fülle der Möglichkeiten wurden die Fremdkörpereinpflanzung und die Bepinselung der Haut als Methoden ausgewählt, da sie in der experimentellen Krebsforschung der Medizin als die sichersten gelten. Es interessierte: wie reagiert das betroffene Gewebe auf den gesetzten Reiz, wie ist der Einfluß auf benachbarte Gewebe und Organe, in welcher Art verhält sich der ganze Körper zu dem applizierten Mittel, stellen solche Mittel überhaupt einen Reiz dar?

Die Versuche an Karpfen und Regenbogenforellen stellen eine Erweiterung der in ähnlichem Sinn gestellten Versuche an Fischen dar, die erstmals WUNDER (1960) seit einigen Jahren durchführte. Dabei spielt die Form des implantierten Fremdkörpers offenbar eine bedeutende Rolle. Es hatte sich bei Versuchen an Ratten und Mäusen gezeigt, daß es zu verschiedenen Reaktionen kam, wenn die Form des Fremdkörpers bei gleichem Material variiert wurde. Hierüber arbeitete besonders NOTHDURFT (1955 ff.) in größeren Versuchsreihen. Er erhielt bei Scheiben- und Folienform bei den Versuchstieren einen hohen Prozentsatz an Reaktionen, bei Stäbchen und Pulverform zeigten sich kaum Reaktionen. So wurde auch in den vorliegenden Versuchen bei einer Serie auf verschiedene Form der Implantate Wert gelegt. Zur Verwendung kamen daher Fäden, Splitter, Kugeln und vor allem Scheiben. Die Scheibenform stellte den Hauptanteil dar, da hier die größte Ausbeute an Reaktionen zu erwarten war, jedenfalls im Vergleich zu der vorhandenen Literatur über Ratten und Mäuse.

Ein anderer wesentlicher Faktor, den es zu berücksichtigen galt, stellte das Material des Fremdkörpers dar. Verschiedene Autoren (DRUCKREY, SCHMÄHL) (1952, 1954) führten die Fremdkörperreaktion nicht auf die Form, sondern auf die chemische Beschaffenheit des Materials zurück. Neben der chemischen Zusammensetzung der Implantate - hier waren die modernen Kunststoffe besonders interessant - war auch die Struktur der Oberfläche zu berücksichtigen. Nach solchen Gesichtspunkten wurde auch hier die Wahl der Implantate ausgerichtet (Glas-, Kunststoff-, Eisen-, Holz-, Holunder-scheiben!). Es tauchte weiterhin die Frage auf, ob die bei Ratten und Mäusen cancerogen wirkenden Implantate diese spezielle Reizbeantwortung auch bei Fischen zeigen, ob es schon in kurzer Zeit zu Geschwulsten kommen kann, oder ob die Fische solche Stoffe überhaupt nicht vertragen und in kurzer Zeit daran eingehen.

Planmäßig ist über diese Fragen bisher noch wenig gearbeitet worden. In überwiegendem Maße stammt die Literatur, welche Einpflanzung von Fremdkörpern in Organismen behandelt, aus der Medizin und Krebsforschung, wobei in der Regel mit Kleinsäugetern gearbeitet wird.

So gelang es 1955 NOTHDURFT durch Implantation von Fremdkörpern in Wistar-Ratten experimentell Sarkome zu erzeugen. Er verwendete aus Folien gestanzte dünne, flexible Rund-scheiben von 17 mm Durchmesser. Davon pflanzte er eine Reihe ein. In einem anderen Experiment durchlochte er die Scheiben mit der Nähmaschine siebartig und implantierte sie ebenfalls subkutan. In weiteren Versuchen verwendete er Borsten, Rundstäbe, Kugeln und Pulver. Meist heilten die Fremdkörper reizlos unter der Haut ein. Mit Stäbchen, Borsten und Kugeln erhielt er eine Sarkomausbeute bis zu 37 % der Implantate, bei Pulver weniger, mit Scheiben jedoch einen hohen Prozentsatz. Die Ausbeute bei glatten, unperforierten Scheiben stieg auf 78 % der eingepflanzten Fremdkörper, bei den perforierten aber sank die Reaktionsquote auffallenderweise auf fast die

Hälfte ab. Er erhielt nur 40 %! NOTHDURFT führte dieses Ergebnis auf die Form des Fremdkörpers zurück. Er testete weiterhin verschiedene Kunststoffe, erhielt aber nur unbedeutende Unterschiede, bei verschiedenen Materialien. So machte er Versuche mit PVC, Polystrol und Hydratzellulose.

Nicht die Form, sondern die Reaktionen verschiedener organischer Gruppen (freie Radikale) der Implantate (Kunststoffe) hielten DRUCKREY und SCHMÄHL (1952, 1954) für die Ursachen einer Geschwulstauslösung. In der Tat lassen sich durch organische Stoffe, wie zum Beispiel zyklische Kohlenwasserstoffe wie 3,4-Benzpyren oder 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthrazem und vielen anderen, mit Sicherheit bei Ratten und Mäusen Tumore erzielen. Man hat in letzter Zeit viele solche mehr oder weniger stark cancerogener Substanzen gefunden.

In dem Fall der Fremdkörpereinpflanzung mit Kunststoffen scheint aber eine Nebenwirkung von chemischen cancerogenen Agentien ausgeschlossen zu sein. So berichteten schon 1948 OPPENHEIMER, OPPENHEIMER und STOUT in mehreren Arbeiten, daß durch subkutane Implantation verschiedener organischer Kunststoffe in Folienform wie Cellophan, Polyäthylen und PVC, bei Ratten und zum Teil auch an Mäusen Sarkome erzeugt werden können. Extrahierte man nun die Folien vor der Implantation ausgiebig mit organischen Lösungsmitteln im Soxleth, so war der gleiche Erfolg zu verzeichnen. Damit konnte die zunächst in Betracht gezogene Möglichkeit, die cancerogene Wirkung sei in der Reaktion chemisch freier Gruppen im Kunststoff zu suchen, sehr unwahrscheinlich gemacht werden.

1952 lieferten DRUCKREY und SCHMÄHL, sowie ZOLLINGER weitere Beiträge zur Sarkomerzeugung durch eingepflanzte Fremdkörper. Neben Hydratzellulose verwendeten sie Polyamidfolien und Acryl-Plastikkapseln. Auch durch Implantation von Gummi und Quarz in Ratten konnten Sarkome hervorgerufen werden.

Bei Glasplättchen dagegen blieben sie zunächst aus. Dünne Plättchen aus Metall von Gold, Silber und Platin führten zu Krebsgeschwulsten. Merkwürdigerweise lösten auch solche aus Elfenbein in Ratten und Mäusen nach Implantation Tumore aus. Dabei ist zu bedenken, daß Elfenbein aus Hydroxylapatit aufgebaut ist, welches sich in jeder Verkalkung, in jedem Knochen findet, also einen körpereigenen Stoff darstellt. Das spricht wieder dafür, daß Krebs nicht durch die chemische Natur der krebsauslösenden Fremdstoffe bedingt sein muß.

NOTHDURFT (1955 - 1961) untersuchte in umfangreichen Experimenten die Beziehung zwischen Form und Größe der Implantate zu ihrer Sarkomauslösenden Wirkung. Er fand, daß vor allem großflächige Gebilde, wie Folien und Plättchenformen, wirksam sind, während Drähte und Pulver nur sehr spärlich Sarkome hervorrufen.

Durchlöchert man die Gegenstände oder unterschreitet man eine Mindestgröße, die allerdings nicht näher präzisiert wird, werden die Ausbeuten geringer oder fehlen ganz. Durch diese Versuche und den Vergleich der verschiedensten Fremdkörper, die immer die gleiche Reaktion auslösten, nämlich die Entstehung von bösartigen Tumoren, deren Zellen, in gesunde Tiere transplantiert, in kürzester Zeit ebenfalls wieder bösartige Wucherungen hervorrufen, hält er die rein chemischen Deutungsversuche ihrer Grundlagen beraubt. 1961 betont er abermals die Belanglosigkeit des Materials und hält die Form der Implantate für den entscheidenden Faktor der Sarkomauslösung. "Je reizloser ein Material einheilt, desto leichter bewirkt es Fremdkörpersarkome." Wie ein Fremdkörper aufgrund seiner Form zu einem Tumor führt, ist bisher nicht geklärt worden. Es muß aber nach allgemeiner Meinung eine Stoffwechselstörung wesentlich daran beteiligt sein. Die von ZOLLINGER (1952) vertretene Druckkomponente des Fremdkörpers auf die umgrenzenden Gewebe bleibt

fraglich. NOTHDURFT (1961) hält eine Minderdurchblutung an den Oberflächen für den wesentlichen Faktor. Das käme auch der Auffassung WARBURGs (1956) entgegen, der eine Stoffwechselminderung mit geringer Sauerstoffversorgung, die zur Entartung der Zelle führt, für wahrscheinlich hält. MOHR (1961), der die von NOTHDURFT (1961) erzeugten Sarkome mituntersuchte, kam zu der Auffassung, daß an den Stellen, an denen Tumoren beginnen, die Kapillaren komprimiert wären. Von der chemischen Deutung ist man ganz abgekommen.

Eine einheitliche Deutung ist bei der Zusammenfassung der Fremdkörperimplantationen schlecht möglich. Krebs läßt sich nämlich auf völlig verschiedene Weise erzeugen. MÜHLBOCK (1957) führt folgende Möglichkeiten einer Karzinogenese an:

- a) lokal wirksame karzinogene Stoffe
- b) karzinogene Stoffe mit organotroper Wirkung
- c) Röntgen- und andere Strahlen
- d) Viren
- e) Hormone

Bei den meisten Noxen wird man eine hochgradige Spezifität nicht in Abrede stellen können, da sich hier deutlich aus der minimalen Dosis, der Konstanz des Auftretens der ersten Sarkome und der relativ kurzen Latenzzeit - beim Virus des ROUS-Sarkoms, das die Erythroblastose der Hühner auslöst, beträgt sie wenige Stunden oder Tage - die Zusammenhänge erschließen kann. GRAFFI und BIELKA (1959) setzen deshalb die onkogenen Viren an die Spitze der cancerogenen Noxen. Somit also noch vor die wirksamsten krebserzeugenden Kohlenwasserstoffe. Ans Ende stellen sie Agentien, die nach langer Dauer, bei großen Dosen, mit nur geringer Konstanz bei nur bestimmten Tier- und Zellarten Geschwulste erzeugen. So gibt es Stoffe, die bei ganz bestimmter Appli-

kationsweise und oft nur auf eine bestimmte Gewebsart - dann aber mit großer Sicherheit - cancerogen wirken, wie zum Beispiel das Buttergelb. Es soll nur bei Ratte und Hamster ausschließlich nach Verfütterung, allein auf die Leber wirken. Ähnliches gilt von den Kunststoffen, die Sarkome nur unter bestimmten Bedingungen der Implantation bei Ratten und Mäusen hervorrufen (GRAFFI und BIELKA 1959).

Das wird zum Beispiel deutlich an den Versuchen des bereits erwähnten Krebsforschers TURNER. Er pflanzte als erster bereits 1936 Scheiben aus Bakelit in Ratten ein. Auf eine der Scheiben brachte er einen Belag von 1,2,5,6-Dibenzanthracen, um die Wirkung in bezug auf eine experimentelle Sarkomauflösung zu testen. 1,2,5,6-Dibenzanthracen gilt als cancerogene Substanz. Einer anderen Ratte pflanzte er zur Kontrolle eine Bakelitscheibe ohne Belag ein. Nur dieses Kontrolltier zeigte nach 23 Monaten ein Fibrosarkom - Wucherung des Bindegewebes -, das einwandfrei auf den Fremdkörper zurückführbar war. Er wiederholte diese Versuche bei Mäusen mit Bakelitscheiben von 10 mm Kantenlänge, erhielt aber keine positiven Ergebnisse. 1938 pflanzte er Scheiben von 18 mm Durchmesser in Ratten ein. Danach erhielt er bei 1/3 der Versuchstiere Geschwulste. 1941 veröffentlichte er seine Ergebnisse.

Tatsächlich sind solche Versuche bisher bei Fischen nur von WUNDER (1960, 1963) an Karpfen durchgeführt worden, die aber nicht zu Tumoren führten. Es sind jedoch eine ganze Reihe von Geschwulstbildungen an Fischen bekannt, die zeigen, daß auch bei diesen Tieren Tumore vorkommen. Eine Übersicht geben GRAFFI und BIELKA (1959):

Fischart	Geschwulst	Autor
<i>Salmo trutta</i>	Leberadenom	Plehn 1909
<i>Platypoecilus maculatus</i>	Nierenadenom	Jahnel 1939
<i>Carassius auratus</i>	Blasenepitheliom	Plehn 1909
<i>Anguilla anguilla</i>	Nierenadenocarcinom	Schmey 1911
<i>Esox lucius</i>	Ovarialadenocarcinom	Haddow und Blake 1933
<i>Salmo scalar</i>	Schilddrüsentumore	Gilruth 1902
<i>Salmo lacustris</i>	subcutane Fibrome	Eberth 1878
<i>Carassius carassius</i>	Hodensarkome	Plehn 1906
<i>Esox lucius</i>	Nierensarkom	Plehn 1909
<i>Carassius auratus</i>	subcutane Sarkome	Schamberg und Lucké 1922
<i>Elops saurus</i>	subcutane Chondrome	Surbeck 1921
<i>Cadus morhua</i>	Osteom d. Maxille	Bland-Sutton 1885
<i>Esox lucius</i>	Osteome der Wirbel	Plehn 1906
<i>Pleuronectes platessa</i>	subcutane Lipome	Bergmann 1921
<i>Carassius auratus</i>	Lymphosarkome der Niere	Plehn 1924
<i>Limnada yokohamae</i>	Tumoren der Spinalganglien	Takahashi 1929

Es können also auch bei Fischen durchaus die verschiedensten Sarkome entstehen. Die Versuche von WUNDER (1960, 1963) zeigen, daß der Karpfen gegen Implantate, die bei Ratten und Mäusen cancerogen wirken, praktisch keine Reaktion während der Versuchszeit von einem halben Jahr zeigen. Daneben wurden Kunststoffäden in die Muskulatur eingezogen, die entweder abgestoßen wurden oder reaktionslos einheilten, ohne dabei Nebenwirkungen zu zeigen. Fremdkörper, die in die Leibeshöhle gebracht wurden, heilten ein oder wurden abgestoßen. Auch dabei traten keine zusätzlichen Reaktionen ein. In den vorliegenden Versuchen an Forellen traten um die Fremdkörper Bindegewebshüllen auf. Solche Bindegewebskapseln um das Implantat beschreiben auch NOTHDURFT, DRUCKREY und SCHMÄHL, OPPENHEIMER und Mitarbeiter bei Mäusen und Ratten (nach NOTHDURFT 1956). OPPENHEIMER und Mitarbeiter berichten von einem "dünnen membranösen Sack", von dem NOTHDURFT weiter berichtet: "Lag ein Sarkom vor, so hing es an der äußeren Oberfläche dieses Sackes an und nicht der Folie selbst." Ratten und Mäuse, wie sie für diese Versuche verwendet werden, entstammen einer langen Laborzucht und sind an sich schon für Krebs (Spontangeschwulste) sehr anfällig. Sie stellen somit natürlich ein sehr empfindliches Reagenz für Cancerogene dar. Dazu kommt noch die kurze Lebenserwartung der Maus und Ratte. Es wäre denkbar, daß auch von diesem Gesichtspunkt aus diese Kleinsäuger günstig für Versuche zur Sarkomauslösung sind, weil Alterserscheinungen ein Entarten der Zellen unterstützen können (Alterskrebs), mit in den Versuch einbezogen werden können. Bei den untersuchten Fischen liegen hier die Verhältnisse von Natur aus anders, da sie ein relativ hohes Alter im Vergleich zur Versuchszeit erreichen können. Trotzdem dürfte die gewählte Regenbogenforelle noch am günstigsten sein, denn sie wird seit vielen Jahren intensiv gezüchtet und unter künstlichen Bedingungen gehalten. Auch ist von der Regenbogenforelle Leberkrebs nachgewiesen (WIESNER, 1963). Vielleicht ist die Versuchszeit von 5 bis 7 Monaten

zu kurz, um ähnliche Ergebnisse wie in der medizinischen Krebsforschung an Ratten und Mäusen zeitigen zu können. Die aufgetretenen Anfänge von Wucherungen lassen sich nicht eindeutig klären. Möglicherweise handelt es sich um narbenartige Bildungen, wobei aber das Auftreten an nur bestimmten Punkten nicht erklärt werden kann. Es kann jedoch folgendes aus diesen Versuchen festgestellt werden:

In dem Zeitraum von 5 bis 7 Monaten, die der Versuch einnahm, tritt bei Karpfen und Regenbogenforellen durch einheilende, als "cancerogen" im Versuch an Kleinsäugetern bezeichneten Fremdkörpern keine Geschwulstbildung auf. Es kommt zu einer Bindegewebsumhüllung von geringer Stärke. Sie zeigt in zwei Fällen Anklänge von Wucherungen in mikroskopischer Dimension. Anzeichen einer Malignität lassen sie jedoch nicht erkennen. Zum größten Teil wurden die Fremdkörper wieder abgestoßen. Die Wunden der Operation verheilten dabei im allgemeinen gut. Eine Beeinträchtigung des Fischorganismus konnte nicht festgestellt werden.

Nachdem bei der Fremdkörperimplantation die Wirkung von chemischen Mitteln ausgeschlossen wurde, und rein mechanische Gründe die Zellfunktionen beeinträchtigten, stellte sich die Frage nach der Reaktion auf cancerogene Chemikalien bei Fischen. So wurden die oben beschriebenen Versuchsreihen mit Schleien und Forellen angesetzt.

Die Erforschung der zu Krebs führenden Kohlenwasserstoffe ist heute noch hochaktuell, wobei sich die Versuche dazu innerhalb der Medizin immer mehr in riesige Dimensionen steigern und ganze Institute sich mit erheblichen Mitteln mit diesem Forschungsaufgaben beschäftigen. Trotzdem sind die Untersuchungen weitgehend auf die bekannten Kleinsäugeter beschränkt, obwohl auch andere Organismen mit den heute fast überall verbreiteten Noxen in Berührung kommen. Nicht nur in der Luft finden sich die aus Verbrennungsrückständen isolier-

baren Cancerogene, sondern auch im Wasser, dem Lebensraum unzähliger Organismen, unter anderen auch unserer Speisefische.

Aus der Fülle der sich anbietenden Substanzen wurden aus Gründen technischer Durchführbarkeit zwei Mittel ausgewählt, die ihre sichere cancerogene Wirkung bei Mäusen und Ratten bewiesen hatten. Es handelte sich, wie schon dargelegt, um 3,4-Benzpyren und 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen.

Als stärkstes Agens im Teer erwies sich 3,4-Benzpyren. Es stellt hellgelbe Kristalle dar, die in Wasser nicht löslich sind, obwohl aber in Aceton, Äther, Benzol und in Ölen. BERENBLUM (1945) gibt an, daß in 10 g Rohteerdestillat 75 mg fast reines 3,4-Benzpyren zu finden sind. Es ist in Auspuff- und Industrieabgasen, im Ruß und in der Tabakasche enthalten. Bei Mäusen ruft es leicht Hautkrebs nach Bepinselung mit Aceton oder ähnlichen Lösungsmitteln hervor. Bei subcutaner Injektion erzielt man bis zu 100 % Sarkome (BAUER 1963). Andere Möglichkeiten sind Einpflanzung von Kristallen oder Verfütterung. Benzpyren soll jede Zellart zur krebsigen Umwandlung bringen. Es gilt als das sicherste Mittel zur Krebserzeugung bei Mäusen. Bei Rhesusaffen zeigten sich jedoch innerhalb von 10 Jahren keine Tumore; Meerschweinchen bilden innerhalb eines Jahres Carcinome aus. Fröschen und Molchen zeigen sich nach kürzerer Behandlungsdauer (1 Monat) keine Veränderungen. BIELKA et al. (1966) geben neben diesen Angaben eine ausführliche Übersicht über Versuche bei Mäusen, Ratten usw.

Von den Anthracenen ist das 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen das am stärksten wirksame bei der Erzeugung von Hauttumoren. Es genügt eine einmalige Bepinselung der Rückenhaut von Mäusen, um an verschiedenen Stellen der Rücken- und Bauchhaut Geschwulste hervorzurufen. Nach BIELKA et al. (1966) hat

eineeinmalige Tropfung einer 0,5- bis 1%-igen Lösung ohne Zusatz von Crotonöl die gleiche Wirkung. Die Latenzzeit beträgt bei schwacher Dosis mindestens 4 bis 6, bei starker 1 bis 1,5 Monate. Als Gesamtdosis wird eine Mindestmenge von 10 mg angegeben.

Über die planmäßige Behandlung von Fischen mit cancerogenen chemischen Mitteln gibt es wenig Literatur. Die Geschwulstbildungen bei Fischen (Tabelle siehe oben) stellen meist Zufallsfunde dar. Jedoch gelang es gerade bei Forellen Leberkrebs zu erzeugen, indem man Cancerogene verfütterte. In den vorliegenden Versuchen beschränkte sich die Behandlung bewußt nur auf die Haut der linken Körperseite, um Veränderungen möglichst bereits makroskopisch erkennen zu können. Trotz einer Behandlungsdauer von zwölf Monaten zeigten sich die Fische auch bei hoher Dosis der Noxen erstaunlich resistent. Dabei stellt die Haut ein empfindliches Gewebe dar, das leicht auf Reize reagiert. Die Ausbildung von Geschwulsten wäre an dieser Stelle gut möglich. Im Laufe einer Regeneration könnte es zu einer anschließenden Überregeneration und zu Tumoren kommen, wenn die verwendeten Substanzen mit dieser Methode in der Lage wären, eine entsprechende Umstimmung herbeizuführen. Tatsächlich zeigten sich in einzelnen Phasen der Behandlung auch vermehrte Regenerationerscheinungen, die aber kaum auf die alleinige Einwirkung der Cancerogene zurückführbar sind, da ähnliche Bildungen auch im Kontrollversuch auftraten. Es dürfte sich um normale Wundheilungsvorgänge handeln, die vom Rand her versuchen, die Wunde zu schließen. Diese Veränderungen lassen sich im Sinne SAUTERS (1935) verstehen, der solche Vorgänge beim Wundverschluß durch die Epidermis beschreibt.

Häufig tritt jedoch unter der Einwirkung der verwendeten Cancerogene eine Aktivierung der lockeren Bindegewebsschichten auf, die bei reiner Acetonbehandlung fehlen. Es scheint jedoch natürlich, daß Störungen in den tieferen Hautschichten durch lockeres Bindegewebsmaterial behoben werden. Es müßte

also hier bei eintretender Regeneration auch eine Überregeneration mit eventueller Geschwulstbildung denkbar sein. Während bei vielen Kleinsäugetern eine subkutane Injektion von Cancerogen Tumore auszulösen vermag, blieb diese Reaktion bei den behandelten Fischen aus.

Es zeigte sich auch, daß nach langdauernder Pinselung die Tendenz zur Rückbildung der natürlichen Verhältnisse in den einzelnen Geweben sich nicht unterdrücken ließ. Es wäre falsch, aus einzelnen Zwischenstadien bereits ein fertiges Bild erstellen zu wollen, das einer längeren Versuchszeit zur Klärung vorbehalten bleibt. Die Versuche konnten sich im Rahmen der gesteckten Ziele nur auf eine experimentelle Behandlung der Fische und anschließende histologisch-anatomische Auswertung erstrecken. So konnten die einzelnen Stufen der Reaktion der betroffenen Gewebe analysiert werden. Die Fische überstanden also eine intensive Behandlung mit Cancerogenen gut. Es konnten keine Anhaltspunkte einer Geschwulstbildung aufgrund der angewendeten Mittel im Sinn einer Karzinogenese festgestellt werden. Es zeigt sich kein autonomes Wachstum entartender Zellen, vielmehr bilden sich die Gewebe in normale Grenzen zurück. Es wäre denkbar, daß bei kurzlebigeren Fischen eher eine Karzinogenese durch ähnliche Behandlung zu erreichen ist.

E Zusammenfassung

Bei der Markierung von Karpfen traten in einigen Fällen Geschwulste auf. Außerdem lassen sich bei Ratten und anderen Kleinsäugetern durch reizlos einheilende Fremdkörper Sarkome erzeugen.

Andererseits bewirken auch chemische Reize verschiedener Stoffe eine Geschwulstbildung. Die Verhältnisse sind bei Kleinsäugetern untersucht, für Fische liegen kaum Angaben darüber vor.

Es wurden bei Karpfen und Regenbogenforellen Implantationsversuche mit Fremdkörpern in der Muskulatur und Leibeshöhle durchgeführt. Zur Einpflanzung kamen Stoffe verschiedenster Art, darunter auch einige Kunststoffe.

Die Fische wurden während der Operation mit Urethan nach einem einfachen Verfahren betäubt. Durch eine Schnittwunde wurde der Fremdkörper in den Fisch gebracht; die Öffnung wurde anschließend vernäht. Gleichzeitig erfolgte eine Markierung der Fische mit Kunststoffplättchen.

Bei Karpfen wurde in die Muskulatur und Leibeshöhle implantiert, die Fremdkörper wurden jedoch nach einiger Zeit wieder abgestoßen. Der Vorgang konnte näher beobachtet werden.

Bei Regenbogenforellen konnte nur Einpflanzung in die Leibeshöhe vorgenommen werden.

In weiteren Versuchsreihen wurden Schleien und Regenbogenforellen bis zu zwölf Monaten mit cancerogenen Mitteln behandelt. Aus der Vielzahl der möglichen Stoffe wurden 3,4-Benzpyren und 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen ausgewählt, die bei Ratten, Mäusen und anderen Kleinsäugetern in minimaler

Dosis und mit großer Sicherheit Krebsgeschwulste erzeugen. Als Cocarcinogen wurde Crotonöl verwendet. Die Gesamtdosis pro Fisch betrug bei den Schleien bis zu 32,3 mg, bei den Regenbogenforellen bis zu 88 mg Carcinogen. Appliziert wurde auf die Haut der linken Körperseite. Als Methode bot sich die Pinselung der in Aceton gelösten Carcinogene an. Die Konzentrationen der Lösungen betrugen 0,1 %, 1 % und 2 %.

Die eingeheilten Fremdkörper zeigten sich von einem feinen Bindegewebsschleier umhüllt, der sie von der Leibeshöhle abschloß. Auch ein in die Muskulatur eingeheilte Gegenstand war von Bindegewebe umgeben. Der histologische Befund ergab weiterhin geringfügige Verlagerung des Epithels der Schwimmblase, wobei es zu Abänderungen im Normalbau kam. In anderen Fällen reagierte das umgebende Bindegewebe durch Wucherung auf das eingeheilte Implantat. Die Dimensionen blieben aber im mikroskopischen Bereich und ließen keine Malignität erkennen.

Im Verlauf der Pinselungen kam es - besonders unter Verwendung von Crotonöl - zu ausgedehnten Hautnekrosen. Die Epidermis wurde in den Randlagen zu vermehrter Zellbildung angeregt. Auch das lockere Bindegewebe zeigte Volumenvergrößerung.

Diese Neubildungen ließen die Tendenz erkennen, sich während der Regenerationsphasen wieder zurückzubilden.

Die Kontrollversuche mit reinem Aceton zeigten eine deutliche Epidermis, an den Rändern der Applikationsstelle eine Steigerung der Schichtdicke der Epidermis um das dreifache.

Die carcinogenen Chemikalien lösten keine spezifischen Reaktionen im Hautgewebe der Fische aus. Die meisten Vorgänge dürften in den Bereich der Wundverheilung fallen.

F Literaturverzeichnis

- Bauer, K. H. 1963 Das Krebsproblem; Berlin - Göttingen
- Berenblum, J. 1944 Irritation and carcinogenesis; Arch. of Patholog. 38, S. 233 - 244
- 1954 A speculative review: the probable nature of promoting action and its significance in the understanding of the mechanism of carcinogenesis; Cancer Res. 14, S. 471 - 477
- 1954 Cancerogenesis and tumor pathogenesis; Advances in Cancer Res. 2, S. 129-175
- Bielka, H.,
D. Bierwolf,
A. Graffi,
T. Schramm 1966 Erzeugung von Krankheitszuständen durch das Experiment, 12, Tumoren I, in: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Berlin, Heidelberg, New York
- Chroma-Gesellschaft 1962 Ausgewählte Färbemethoden für Botanik, Parasitologie; Stuttgart
- Cowdry, E., V. 1953 Epidermal Carcinogenesis; Advances in Cancer Res. 1; 58 - 102
- Druckrey, H.
und D. Schmähel 1952 Cancerogene Wirkungen von Kunststoff-
folien; Z. f. Naturforschung 7b, 353 - 356
- Druckrey, H.,
D. Schmähel und
P. Danneberg 1952 Konstitution und Wirkung cancerogener
aromatischer Substanzen; Naturwissenschaft
39, 394
- Druckrey, H. 1954 Cancerogene Wirkung von Polyäthylen-
folien an Ratten; Z. f. Naturforschung
9b, 529 - 530
- 1954 Cancerogene Wirkung von Quarz bei
Implantation an Ratten; Naturwissenschaft
41, 534
- Druckrey, H.,
D. Schmähel und
E. Mecke jr. 1956 Cancerogene Wirkung von Gummi nach
Implantation an Ratten; Z. f. Krebsfor-
schung 61, 55
- Druckrey, H. und
R. Preusmann 1962 Zur Entstehung carcinogener
Nitrosamine am Beispiel des Tabakrausches;
Naturwissenschaft 49, 498
- Fitzhugh, A. F. 1953 Malignant Tumors and High Polymers;
Science 118, 738

- Graffi, A. und
Bielka H. 1959 Probleme der experiermentellen Krebs-
forschung, Leipzig
- Harabath, R. 1928 Über die Heilung von Schnittwunden
in der Haut von Fischen; Virchows Arch.
268, 794 - 815
- Hattemer, A. J. 1956 Über die Wirkung einiger Kunststoffe
im Gewebe; Dtsch. Zahnärztl. Zschr. 11,
924
- 1957 Über experimentelle Prüfungen der
Gewebewirkung von Kunststoffen; Dtsch.
Zahnärztl. Zschr. 12, 1456
- Horning, E. S. 1954 Zellstudien in der Krebsforschung;
Endeavour XIII 52, 209 - 214
- Hueper, W. und
W. Payne 1961 Observations on the Occurrence of
Hepatomas in Rainbow Trout; National Cancer
Institute Bethesda Maryland USA, Bd. 27, 5,
1123 - 1135
- Klust, G. und
H. Mann 1952 Eine neue Methode der Karpfenmarkie-
rung; Der Fischwirt Nr. 2
- 1952 Fischmarkierung mit Perlonzwirn ;
Fischereiwelt, H. 2
- Kogan, A. Ch. 1959 Über die blastomogene Wirkung makro-
molekularer Verbindungen (Gruppe der Kunst-
stoffe); Patholog. Physiologie und experi-
mentelle Therapie 3, 74
- 1959 Experimentelle Daten über die blasto-
mogene Wirkung von Kunststoffen; Arbeits-
hygiene und Berufskrankheiten 3, 16
- 1960 Die blastomogene Wirkung einiger
Kunststoffe im Experiment; Abhandlung der
Dtsch. Akad. d. Wissensch. Berlin;
Klasse für Medizin 2
- 1960 Berliner Symposion über Fragen der
Carcinogenese vom 11. - 16. XII. 1959;
Akademie Verlag, Berlin, 90 - 97
- Carcinome bei Ratten nach Implantation von
gemahlenem Cellophan in die Niere und nach
Abschnürung des Ureters; Pathol. Physiolo-
gie und experimentale Therapie 2, 70 - 71
- Kogan, A. Ch. und
V. N. Turaginowa 1959 On the blastomogenic action of
polyvinylchloride; Onkologische Fragen 5, 540

- Leydig, F. 1895 Integument und Hautsinnesorgane der Knochenfische; Zool. Jahrbuch, Abt. Ontogenie und Anatomie Bd. 8, 1, 1 - 153
- Mohr, H. J. 1959 Tumorentwicklung und Fremdkörper im Tierversuch; Verh. d. Dtsch. Ges. f. Path. 42, 461 - 471
- Mohr, H.J. und H. Nothdurft 1958 Bindegewebekapseln und subkutan eingeheilte Fremdkörper und ihre Entartung zu Sarkomen; Klin. Wochenschrift 36, 493
- 1961 in Nothdurft 1961
- Mohr, U. und J. Althoff 1964 Mögliche diaplacentar-carcinogene Wirkung von Diäthylnitrosamin beim Goldhamster; Naturwiss. 21, 515
- Mühlbock, O. 1957 Karzinogenese, Endogenese, Exogenese; Sonderband zur Strahlentherapie 37, 13-25
- Nothdurft, H. 1955 Die experimentelle Erzeugung von Sarkomen bei Ratten und Mäusen durch Implantation von Rundscheiben aus Gold, Silber, Platin oder Elfenbein; Naturwiss. 42, 75 - 76
- 1955 Über Sarkomauslösung durch Fremdkörperimplantation bei Ratten in Abhängigkeit von der Form der Implantate; Naturwissenschaft 42, 106
- 1956 Experimentelle Sarkomauslösung durch eingeheilte Fremdkörper; Strahlentherapie 100, 192
- 1956 Experimentelle Sarkome durch reizlos einheilende Fremdkörper; Sonderband zur Strahlentherapie 37, 14 - 27
- 1961 Sarkomerzeugung bei Ratten durch implantierte Fremdkörper; Therapie des Monats 8, 262 - 271
- Oppenheimer, B.S., E.T. Oppenheimer und A.P. Stout 1952 Sarkomas Induced in Rodents by Imbedding Various Plastik-Films; Proc.Soc.Exp. Biol. a. Med. 79, 366 - 369
- Oppenheimer, B.S. mit I.Danishefsky 1953 Malignant Tumors Resulting from Imbedding Plastics in Rodents; Science (Lancaster) 118, 305 - 306
- 1955 Further Studies of Polymers as Cancerogenic in Animals; Cancer Res. 15, 333 - 340

- Otto, H.,
W.Wunder und
E.Bohnet 1963 Peritonealtest an Kaltblütern;
Frankfurter Zschr. f. Path. 72,
497 - 505
- Pflugfelder, O. 1948 Experimentell-parasitologische
Untersuchungen unter Berücksichtigung
des Geschwulstproblems; Roux-Arch. f.
Entw.mech. 143, 304 - 331
- Plehn, M. 1906 Über Geschwulste bei Kaltblütern;
Z. f. Krebsforschung 4, 525 - 564
- 1909 Über einige bei Fischen beobachtete
Geschwüre und geschwulstähnliche Bildun-
gen; Ber. d. bay. biol. Vers.-Anstalt
München 2, 55
- Romeis, B. 1948 Mikroskopische Technik, München
- Sandritter, W. 1962 Der heutige Stand der Krebsfor-
schung; Strahlentherapie 118 (2), 161
- Sauter, V. 1935 Regeneration und Transplantation bei
erwachsenen Fischen; Roux-Arch. f. Entw.mech.,
5
- Schäperclaus, W. 1953 Die Blumenkohlkrankheit der Aale und
anderer Fische der Ostsee; Z. f. Fischerei
u. d. Hilfswiss. 2, NF., H. 1/2
- 1954 Erfahrungen mit der Fischmarkierung
durch Perlonfäden; Deutsche Fischereiz. 8,
225 - 228
- Schlumberger, H. 1955 Spontaneous Goiter and Cancer of the
Thyroid in Animals; The OHIO Journal of
Science 55 (1): 23, 23 - 44
- 1951 Limbus Tumors as a Manifestation of
von Recklingshausen's Neurofibromatosis in
Goldfish; Am.Journal of Ophtalmology,
Vol. 34, 2, 415 - 422
- 1956 Odontogenic Tumors of Salmon; Cancer
Res. Vol. 16, 4, 369 - 370
- und M. Katz
- Schmähl, D. 1962 Versuche zur Krebserzeugung an Ratten
bei gleichzeitiger Gabe von 4-Dimethylamino-
azobenzol und Diäthylnitrosamin; Naturwiss.
49, 512
- 1964 Cancerogene Wirkung von Diaethyl-
nitrosamin beim Hund; Naturwiss. 19,
466 - 467
- C.Thomas und
G. Scheld

- Schmid, H. 1963 Primärreaktionen krebserzeugender Stoffe mit Substanzen der Zelle und ihre Hemmung; Naturwiss. 50, 2
- Stöhr, Ph. 1951 Lehrbuch der vergl. Histologie und mikrosk. Anatomie; Berlin, Göttingen, Heidelberg
- Stolk, A. 1956 Tumors of fishes XI; Proc.Akad.Wet. Amst. 59c, 624 - 633
- Studnijka, F. K. 1909 Vergleichende Untersuchungen über die Epidermis der Vertebraten; Anat. Hefte Abt. I, Bd. 39, 117
- Venzmer, G. 1961 Forellenkrebs infolge Eiweißmangel? KosmosH. 2
- Warburg, O. 1956 Diskussionsbeitrag zum Vortrag von Nothdurft 1956 in Strahlentherapie 100, 2
- Wiesner 1963 Leberkrebs bei Forellen; Allgem. Fischereiz. 7, 196
- Wunder, W. und Schminke 1935 Wundheilung und Regeneration beim Karpfen; Roux-Arch. 133, 245 - 268
- Wunder, W. 1958 Über Schädigung der Karpfen durch Markierung in gesunden Teichen und in Teichen mit Bauchwassersucht; Der Fischwirt, 5
- 1960 Einpflanzung von Fremdkörpern aus Kunststoffen und Anderem in die Muskulatur und Leibeshöhle von Fischen. Versuche an Karpfen (*Cyprinus carpio* L.) Inter.Revue ges.Hydrobiol. 45, 2, 283 - 296
- 1962 Eine Hautgeschwulst (Melanofibrom) beim Karpfen (*Cyprinus carpio* L.); Verh.d. Dtsch.Zool.Ges. in Wien, 634 - 640
- 1936 Physiologie der Süßwasserfische Mitteleuropas; Stuttgart
- Zollinger, H. O. 1952 Experimentelle Erzeugung maligner Nierenkapselntumoren der Ratte durch Dauerreiz (Plastik-Kapseln); Schweiz. Zschr. allg. Path. 15, 666

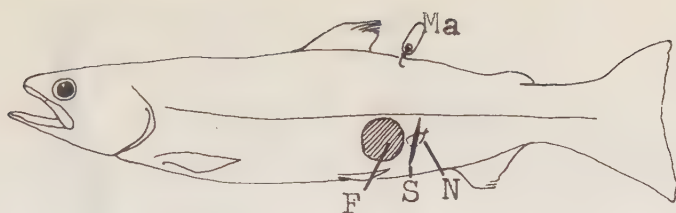


Abb.1 Schematische Darstellung der Operationstechnik bei der Regenbogenforelle

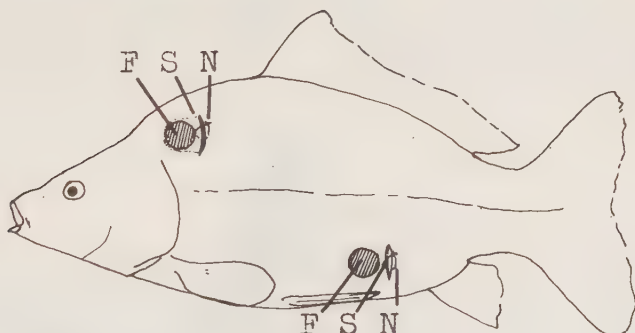


Abb. 2 Schematische Darstellung der Operationstechnik beim Karpfen

Abkürzungen zu den Abbildungen:
 C=Cutis; Chr=Chromatophoren; F=Fremdkörper; H=freibliegendes Hautfeld;
 L=Hohlraum in dem der Fremdkörper lag; lB=lockeres Bindegewebe; M=Muskulatur; Ma=Markierung; N=Naht; S=Schnittwunde; sB=straffes Bindegewebe; Sch=Schwamm; Sp=Schuppe; St=Schuppentasche; Wa=Wand der Schwimmblase

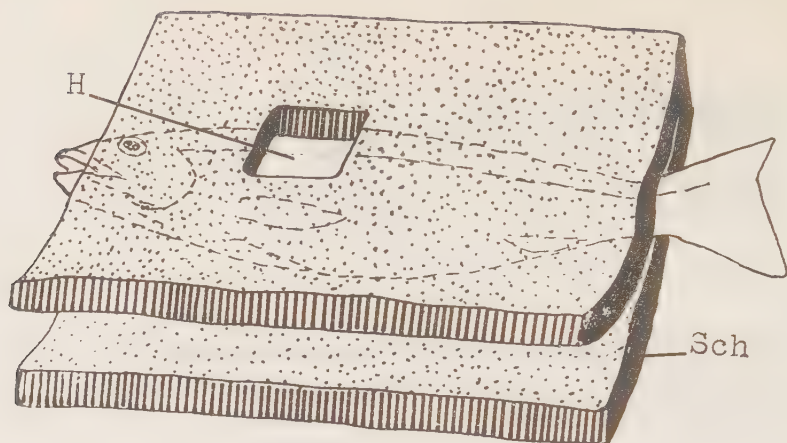


Abb. 3 Schematische Darstellung zur Applikationstechnik

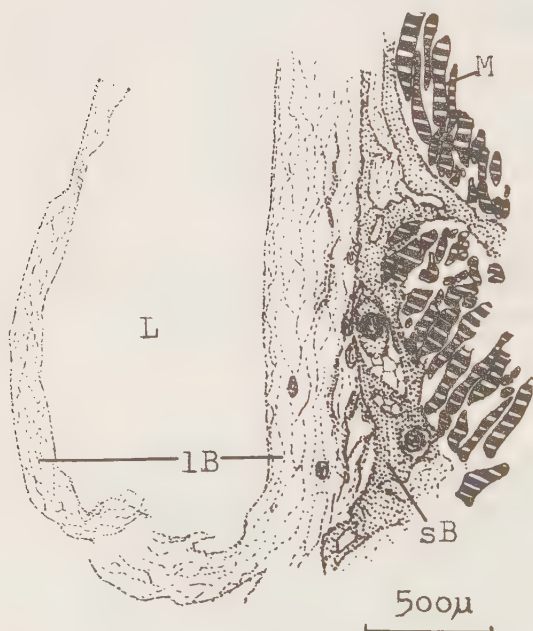


Abb. 4 Schematisierter Querschnitt durch die Region eines eingeeilten Fremdkörpers aus PVC in der Leibeshöhle eines Fisches



Abb. 5 Querschnitt durch die Muskulatur einer Forelle in der Region des eingeeheilten Fremdkörpers aus PVC (schematisiert)

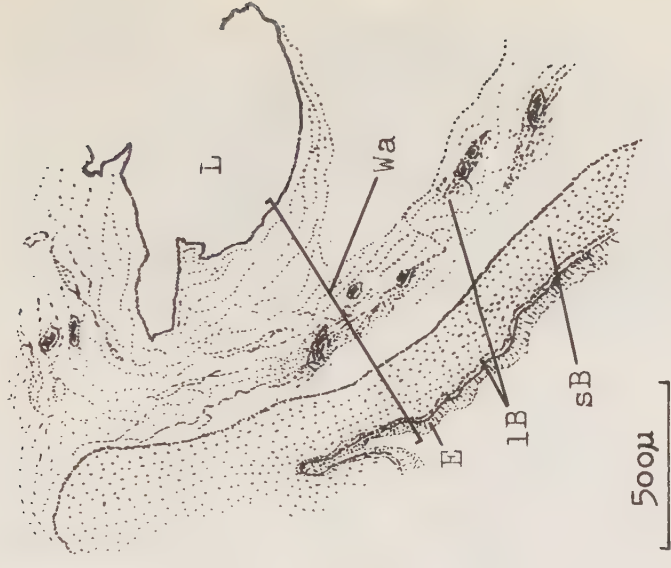


Abb. 6 Querschnitt durch die Region der in der Leibeshöhle einer Forelle eingeeheilten Glaskugel (schematisiert)



Abb. 7 Ausschnitt aus der Schwimmblasenwand einer Forelle mit Eisen als eingeeheiltem Fremdkörper(Schema)



Abb. 8 Normalhaut der Schleie (schematisiert)



Abb. 9 Schematisches Bild der Haut einer Schleie nach 6 Monaten 3,4-Benzpyrenbehandlung (3mal 0,1%, 22mal 1% in Aceton; Gesamtdosis 19,3 mg)

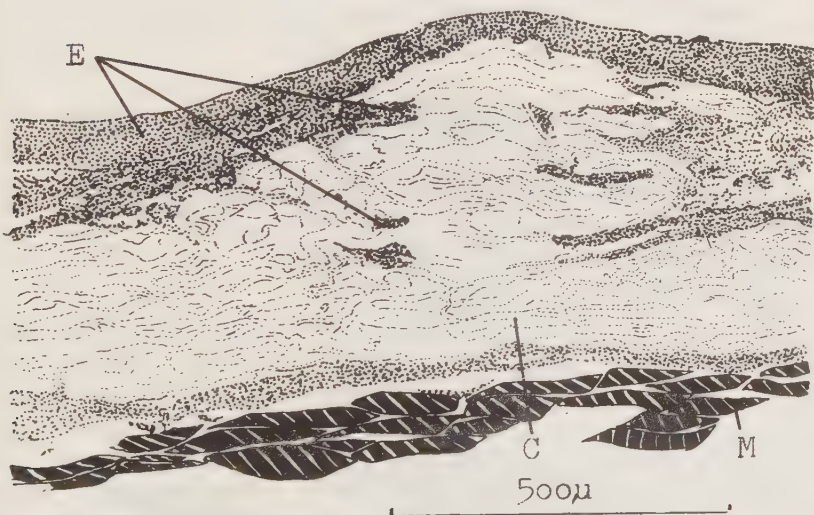


Abb. 10 Schematischer Schnitt durch die Haut einer Schleie nach 6 Monaten 3,4-Benzpyrenpinselung und anschließender Regeneration von 4 Wochen



Abb. 11 Schema einer Forellenhaut nach viermonatiger Behandlung mit 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen (13mal 2% in Aceton; Gesamtdosis 26 mg)



Abb. 12 Schema einer Forellenhaut nach fünfmonatiger Pin- selung mit 3,4-Benzpyren (17mal 2% in Aceton; Ge- samtdosis 34 mg)

Abb. 13 Schema einer Forellenhaut nach zwölfmonatiger Behandlung mit 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen (44mal 2% in Aceton, Gesamtdosis 88 mg)



Abb. 14 Bild einer 12 Monate mit Aceton behandelten Forellenhaut (schematisch); Kontrollfisch (36mal Aceton)

L e b e n s l a u f

Am 25. Juli 1939 wurde ich als zweites Kind des Pfarrers Friedrich Rosenbauer und seiner Ehefrau Emma, geb. Alt in Nürnberg geboren und erhielt die Namen Eduard, Dieter. Meine ersten Lebensjahre verbrachte ich in Amberg, wo ich auch die erste Klasse Volksschule besuchte. Nach Kriegsende 1945 zogen wir nach Langenaltheim, Kreis Weißenburg. Nach der vierten Klasse Volksschule und einem Jahr Privatunterricht wechselte ich in die zweite Klasse des humanistischen Gymnasiums in Öttingen über. Da diese Schule nur sechsklassig war, verlegte ich meinen Wohnsitz für die siebente Klasse 1955 nach Windsbach und besuchte das dortige Gymnasium. Nach dem wohnungswechsel meiner Eltern nach Behringersdorf bei Nürnberg, legte ich am Melanchthon-Gymnasium Nürnberg die Reifeprüfung ab (1958). Seit dem Wintersemester 1958/59 war ich als Studierender der Naturwissenschaften (Biologie, Chemie, Erdkunde) an der Universität Erlangen-Nürnberg eingeschrieben. Nur zwei Semester (WS 59/60 mit SS 1960) exmatrikulierte ich mich in Erlangen, um mich an der Universität Kiel meeresbiologischen Studien zu widmen. Nach Erlangen zurückgekehrt übernahm ich bei Prof. Dr. W. Wunder, Leiter der Teichwirtschaftlichen Untersuchungsstelle am Zoologischen Institut der Universität Erlangen-Nürnberg, eine wissenschaftliche Dissertationsarbeit. Im November 1965 legte ich die wissenschaftliche Prüfung für das Lehramt an Gymnasien vor dem Prüfungsausschuß in Erlangen ab. Vom 13. Dezember 1965 bis 31. August 1967 nahm ich am Pädagogischen Seminar des Martin-Behaim-Gymnasiums teil und schloß den Ausbildungsweg mit der Pädagogischen Prüfung ab. Zur Zeit bin ich als Studienrat am Hans-Sachs-Gymnasium Nürnberg tätig.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
